UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1940-1941 — N° 280

CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DU MODE D'ACTION DES MÉDICAMENTS DE LA GOUTTE

ACIDE SALICYLIQUE ET ATOPHAN

THÈSE

25 JUIN

présentée et soutenue publiquement le 1941

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

PAR

THÉRÈSE TERROINE

PHARMACIENNE,

LICENCIÉE ÈS SCIENCES,

PRÉPARATEUR A L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG.

Examinateurs : M. CORDIER, Professeur, *Président*
M. LAVIALLE, Professeur
M. VOLMAR, Professeur
} Juges

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME.

1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1940-1941 — N° 280

CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DU MODE D'ACTION DES MÉDICAMENTS DE LA GOUTTE

ACIDE SALICYLIQUE ET ATOPHAN

THÈSE

25 JUIN

présentée et soutenue publiquement le 1941

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

PAR

THÉRÈSE TERROINE

PHARMACIENNE,

LICENCIÉE ÈS SCIENCES,

PRÉPARATEUR A L'INSTITUT DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG.

Examinateurs : M. CORDIER, Professeur, *Président*
M. LAVIALLE, Professeur } Juges
M. VOLMAR, Professeur }

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME.

1941

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I ⚱, C ⚕
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ⚱
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ⚗, ⚕, ⚱

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O ✻, I ⚱, ⚕

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ⚱, C. ⚕	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ⚱, ⚕	Botanique.
	VOLMAR, ✻, I. ⚱	Chimie organique.
	GUILLAUME, ✻, ⚗, I. ⚱, ⚕	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ⚱	Chimie analytique.
	CORDIER, ⚱	Pharmacie chimique.
	R SARTORY, ⚱, ⚕	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O ✻, I, ⚱ ⚕.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie.
	LAPP	Physique.
	PRÉLOT	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ⚗, I. ⚱,	Chimie pharmaceutique.
	Mme LALLEMAND, ⚱	Chimie et Physique.
	JÆGER	Histoire naturelle.
	LEDOUX	Bactériologie et Parasitologie.

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROFESSEURS DE PHARMACIE

DIRECTEUR :

M. J. CASTAIGNE, C ✻, I. Ω.... Membre associé national de l'Académie de Médecine.

PROFESSEURS :

MM. L. BERT, I. Ω..... Chimie biologique.
M^me^ L. BLANQUET, ✻, I. Ω..... Physique.
MM. P. FEBVRE, Ω ..... Pharmacie galénique.
J.-B. FOURNIER, I. Ω ..... Matière médicale.
M. D. GAUTHIER, I. Ω ..... Chimie.
M. LEVADOUX, O. ✻, I. Ω.... Hydrologie.
P. MORNAC, I. Ω ..... Bactériologie et hygiène.
R. VAURS, Ω..... Histoire naturelle. Parasitologie.

PROFESSEUR SUPPLÉANT

M. G. DASTUGUE ..... Physiologie.

SECRÉTAIRE

M. M. G. CUVIER, I. Ω.

A MES PARENTS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0138

INTRODUCTION.

Pour lutter contre cette affection si douloureuse qu'est la goutte, l'ingéniosité combinée des chimistes et des biologistes fit surgir, à la fin du dix-neuvième siècle et au début du vingtième, deux médicaments aux propriétés remarquablement apaisantes, l'acide salicylique et l'atophan. Si le second est purement synthétique, il est juste de dire que l'intuition populaire avait conduit, depuis des siècles déjà, à l'usage du premier, par l'emploi d'écorce de saule laquelle renferme un dérivé de l'acide salicylique.

Toutefois, l'étude systématique et détaillée de ces deux drogues est, comme nous l'indiquions, assez récente. Elle a passionné des centaines de chercheurs qu'a séduits la gloire de résoudre les premiers l'énigme de leur mécanisme et, par là, de connaître les causes de cette affection millénaire qu'est la goutte. Une si belle ardeur n'a point été récompensée.

S'il est vrai qu'acide salicylique et atophan atténuent et font même disparaître les pénibles crises, le secret de leur intervention est encore entier. Comment attaquent-ils et anéantissent-ils l'agent responsable de la goutte, l'acide urique ? Solubilisation améliorée de ce corps qui s'accumule dans les tissus du malade, élimination exaltée à la faveur d'une intervention rénale, production modifiée mettant en cause l'activité enzymatique ; il ne nous est point possible à l'heure actuelle d'opter pour l'une de ces hypothèses au détriment des deux autres. Atophan et acide salicylique agissent-ils de façon commune ou spécifique, ceci encore nous demeure caché.

En réalité, les raisons de cette ignorance apparaissent à la lumière des connaissances nouvelles sur le métabolisme azoté. Particulièrement importante à cet égard est la découverte d'une base fixe, rationnelle et réellement physiologique d'étude, qu'est la notion de la *dépense azotée endogène spécifique*. Il était donc naturellement tentant de rechercher si, dans ces conditions nouvelles, nous ne pourrions reprendre le problème précédemment exposé avec quelque chance de succès.

En présentant les résultats de cette tentative, nous avons cru devoir tout d'abord, dans une première partie, procéder à un exa-

men historique et critique aussi complet que possible et dégager les acquisitions de nos prédécesseurs. Nous regrettons, à ce sujet, n'avoir pas pu toujours, du fait des circonstances, nous procurer certains mémoires originaux et avoir, en conséquence, été contrainte à ne les citer qu'indirectement. La seconde partie de cette étude est consacrée à l'exposé des recherches personnelles. Complètes en ce qui concerne l'acide salicylique, elles ne sont qu'amorcées pour l'atophan. L'achèvement de ce travail fut, en effet, suspendu en août 1939, ayant été mise à la disposition du Ministère de la Défense Nationale et de la Guerre pour des recherches intéressant la défense nationale.

Ce n'est point sans mélancolie que nous rappelons avoir entièrement effectué ces recherches à Strasbourg, dans l'Institut de Physiologie générale, création si élégante et combien riche de travailleurs, de mon père, M. le Professeur Terroine. C'est une tâche bien douce que celle de lui dire ici tout l'enthousiasme qu'a provoqué en moi son enseignement si remarquable et son ardeur si passionnée au travail et à la Physiologie.

A M. le Professeur Bonnet qui, avec une patience et une indulgence inlassables, guida mes premiers pas dans le domaine si déroutant, au début, de la Physiologie, nous exprimons nos sentiments de très vive reconnaissance.

A M. le Professeur Cordier qui a bien voulu accepter la présidence du Jury chargé d'examiner notre travail nous adressons l'expression de notre profonde gratitude.

Que MM. les Professeurs Volmar et Lavialle qui ont bien voulu nous faire l'honneur d'accepter d'être membres du Jury, trouvent ici l'assurance de notre entière reconnaissance.

A tous nos maîtres des Facultés de Pharmacie et des Sciences, dont nous avons suivi avec intérêt les enseignements auxquels nous devons les grades de pharmacienne et de licenciée ès sciences, nous sommes heureuse de pouvoir exprimer ici de respectueux remerciements.

Si les revers de la guerre nous privent momentanément de cette si active et si belle Université de Strasbourg, ils ne peuvent nous dérober les souvenirs combien doux des studieuses et bonnes années passées dans le laboratoire de Physiologie générale, en compagnie de camarades et d'amis qui toujours furent pour nous d'une si grande obligeance et d'une si inaltérable bonté.

PREMIÈRE PARTIE.

Exposé historique et critique.

CHAPITRE PREMIER.

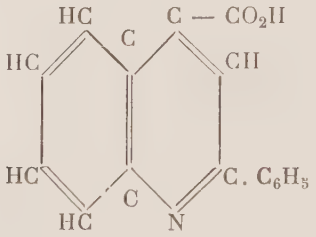
Les Faits.

Dresser un tableau aussi clair que possible des faits actuellement connus servant de base aux doctrines explicatives du mécanisme de l'atophan et de l'acide salicylique : tel est notre but. Pour réduire au minimum la confusion, séparer les recherches effectuées sur l'homme sain, le goutteux, l'animal ; dans le cadre de chacune de ces études, distinguer celles relatives au sang et à l'urine et, là encore, énumérer les modifications atteignant, soit le métabolisme azoté global — et tout spécialement la fraction purique et protidique de ce métabolisme, — soit tout autre changement digne d'intérêt pour l'éclaircissement du problème étudié : tel est le plan que nous nous proposons de suivre tout au long de cet exposé de faits.

Avant d'entamer l'étude particulière à chaque médicament, quelques observations préliminaires d'ordre général s'imposent. Les sujets expérimentés sont, soit privés, soit surchargés de purines. Les chercheurs n'ont malheureusement pas toujours défini aussi nettement la nature de l'alimentation offerte. C'est pourquoi, autant que possible, nous nous sommes abstenu de citer les expériences prêtant à suspicion sur ce point important. Si l'absence de précision touchant la ration alimentaire est fréquente, celle ayant trait aux quantités d'eau bue est plus générale encore. C'est fort regrettable, le métabolisme purique ayant des liens étroits avec celui de l'eau. La plus grande fantaisie règne également quant à la durée et à la conduite des essais : tantôt ils ne prennent qu'un jour, tantôt peuvent s'étendre sur deux semaines ; parfois la période fondamentale est encadrée de périodes témoins qui font ressortir plus nettement l'influence du médicament ; parfois, en revanche, ces précieuses phases de comparaison font défaut. Si l'on ajoute à tout ceci la diversité des techniques de dosages employées, on s'explique que les résultats qui vont suivre soient si peu concordants.

SECTION I. — ATOPHAN.

L'atophan, dont le synonyme le plus connu est le cincophène, est l'acide 2 phényl-quinoléine-4 carbonique, soit d'une façon plus imagée :



C'est à Nicolaïer et Dohrn d'une part, Weintraud de l'autre que revient la gloire d'avoir les premiers, bien avant 1914, étudié et fait connaître les remarquables propriétés anti-goutteuses de ce médicament actuellement universellement employé. Que l'atophan ait donné lieu à une luxuriance inouie d'investigations n'a rien qui puisse étonner, toutes ces recherches étant dirigées dans l'espoir de jeter quelque lumière sur cette affection si douloureuse : la goutte.

A. — Action de l'atophan sur l'homme sain.

Les doses employées furent couramment de 3 à 4 g. par jour, le plus fréquemment administrées en plusieurs fois au cours de la journée (par ex. 6 × 0 g.,5).

1° *ANALYSE DE L'URINE.*

a) ***Volume urinaire.*** — Que l'alimentation renferme ou non des purines, l'atophan laisse invariable le volume urinaire (Deutsch, 1 ; Nicolaïer et Dohrn, 2 ; Retzlaff, 3). Qu'il y ait ou non diurèse n'a du reste pas grande valeur car, comme le montrent Moraczewski et ses collaborateurs (4) l'influence propre de l'atophan peut très bien être masquée ou faussée par le régime alimentaire ; une prédominance de protides entraînant une augmentation du volume urinaire, un surcroît de glucides entravant cette dernière. Si, néanmoins, le médicament était véritablement diurétique, cela apparaîtrait quel que soit le régime. En tout cas, cette fixité du volume urinaire est peu faite pour comprendre l'idée selon laquelle l'atophan entraînerait

l'acide urique des tissus par une sorte de lavage de ceux-ci (Griesbach et Costopanagiotis, 5 ; Wolf, 6).

b) ***Excrétion azotée totale.*** — Ici encore, quelle que soit la nature de l'alimentation, l'excrétion azotée totale reste indifférente à l'atophan (Bauch, 7 ; Deutsch, 8 ; Retzlaff, 9).

c) ***Métabolisme protidique.*** — L'urée, terme ultime de la dégradation protéique, n'est déterminée qu'une fois. L'auteur constate sa fixité (Starkenstein, 10). Voici qui contredit les assertions des chercheurs suivant lesquels l'atophan, altérant les processus d'oxydation, inhiberait en particulier l'évolution d'une partie de l'acide urique vers l'urée (Skiorczewski, 11 ; Schittenhelm et Ullmann, 12). S'il en était ainsi il faudrait, en effet, observer invariablement une hausse d'urée ; il n'en est rien.

Le soufre reste invariable (Bauch, 13). A vrai dire Skiorczewski (14) trouve une augmentation de soufre neutre. L'auteur en déduit que l'atophan ralentit les processus d'oxydation.

d) ***Métabolisme purique.*** — Il est représenté chez l'homme essentiellement par les deux déchets suivants, l'acide urique et les bases puriques et, pour une part infime, par l'allantoïne.

α. Métabolisme purique endogène.

* Acide urique. — *Action d'ensemble de l'atophan sur l'acide urique.* — Une hausse indéniable d'acide urique, telle est la conséquence généralement admise de l'administration d'atophan (Weintraud, 15 ; Nicolaïer et Dohrn, 16 ; Bauch, 17 ; Deutsch, 18 ; Starkenstein, 19 ; Grabfield et Pratt, 20 ; Lindberg, 21 ; Retzlaff, 22 ; Haskins, 23, etc.). Ce fait si net est souvent rendu visible par l'apparition de dépôts d'urate (Dohrn, 24.) L'augmentation de la concentration urinaire de ce corps est remarquable ; ne va-t-elle pas, en effet, jusqu'à quadrupler ? (Weintraud, 25).

Cependant une telle surcharge en acide urique n'est pas unanimement reconnue. A côté d'élévations prodigieuses de ce corps, de 157 à 171 p. 100, ne signale-t-on pas, en effet, des cas troublants où l'atophan, soit ne provoque qu'un médiocre surplus d'acide urique de 1 à 50 p. 100, soit même demeure sans effet ? (Grabfield et Pratt, 26 ; Griesbach et Samson, 27). Attribuer cette inactivité du médicament à une absorption défectueuse serait erroné. Skiorczewski et Sohn (28) découvrant qu'il fait apparaître dans l'urine la diazoréaction ne notent, en effet, aucun cas où suivant son administration, cette réaction ne s'observe. Que d'autre part, ces résultats négatifs, assurément inquiétants quant à la valeur thérapeutique de la drogue, résultent

d'une absence de dépôts d'acide urique (Griesbach et Samson, 29), nous verrons dans un instant le crédit qu'il convient d'accorder à une telle éventualité.

Action détaillée de l'atophan sur l'acide urique. — Alors que le fait pourtant si simple apparemment de savoir si l'atophan augmente ou non le taux de l'acide urique urinaire est la proie de contradictions, comment n'en rencontrerions-nous pas bien davantage en essayant de détailler plus finement le mode d'action du médicament. L'ascension maxima d'acide urique a-t-elle lieu le premier jour d'administration de la drogue (Grabfield et Pratt, 30 ; Weintraud, 31) ou seulement le second ? Si l'on fait l'étude horaire de l'accroissement de ce corps, quand se situera l'apogée de son élévation ? Dans l'heure qui suit le don du médicament (Dohrn, 32) ou seulement 6 à 10 heures après ? (Grabfield et Pratt, 33.) Enfin et surtout lors de la suppression de l'atophan, retrouve-t-on d'emblée les valeurs endogènes normales d'urine urique (Bauch, 34) ou celles-ci tombent-elles au contraire bien au-dessous du niveau courant, comme si l'organisme compensait le gaspillage précédent par une rétention réparatrice (Nicolaïer et Dohrn, 35). Si véritablement il y a rétention compensatrice, comment l'expliquer ?

L'idée la plus fréquemment émise est la suivante : l'organisme possède des dépôts d'acide urique, l'atophan les mobilise, ce qui provoque la montée d'excrétion de ce corps le plus souvent observée. Ceci est si vrai, ajoute-t-on, que si l'on poursuit plusieurs jours l'administration du médicament, l'acide urique ne se maintient pas à un niveau uniformément élevé mais s'abaisse en 1 à 2 jours. Ce n'est pas là toutefois un argument décisif puisque Grabfield et Pratt (36) dans les mêmes conditions, signalent tantôt une augmentation, tantôt une diminution de la concentration urinaire de ce corps. Si l'atophan agit réellement en mobilisant ce dernier, déposé dans les tissus, l'analyse du sang nous en fournira une preuve. Nous observerons, en effet, une hyperuricémie qui, en outre, devra logiquement précéder l'hyperuricosurie. Nous verrons bientôt ce qu'il en est. De plus Folin, Berglund et Derick (37) injectant l'acide urique, déduisent de son apparition rapide, considérable et prolongée dans le sang que les tissus de l'homme normal ne sont guère doués de la capacité d'absorption de ce corps.

Remarquons enfin, avec Grabfield et Pratt (38), combien difficile est rendue la discussion de la signification des expériences par le fait que le niveau de l'acide urique endogène, pour des raisons encore inconnues, n'est pas fixe chez un même sujet, mais peut d'un jour à l'autre varier dans l'énorme proportion de 7 à 100 p. 100. L'action de l'atophan est donc, en réalité, la résultante de l'intervention spécifique du médicament et des

fluctuations physiologiques des valeurs de l'acide urique endogène.

Que la drogue soit administrée lors d'une chute de ce dernier et voici son action atténuée, masquée ou faussée. Peut-être doit-on voir là, plus que dans toute autre explication, l'origine principale des diverses controverses qu'a suscitées l'influence de l'atophan sur l'acide urique urinaire.

Ajouter à cela que, comme l'indiquent Moraczewski et ses collaborateurs (39), la nature du régime favorise ou non l'excrétion de ce corps. Un excès de glucides la diminue, donc entrave l'action de l'atophan ; un excès de lipides, en revanche, l'exalte. Quant aux protides, favorables à l'excrétion d'acide urique pour Folin, Berglund et Derick (40), et Herter et Smith (41), ils l'abaissent au contraire selon Moraczewski (42).

** Bases puriques. — Elles ne subissent aucun changement du fait de l'atophan (Deutsch, 43 ; Retzlaff, 44). Cependant, dans un régime non défini, Skiorczewski et Sohn (45) les voient augmenter.

*** Allantoïne. — D'une seule détermination faite se dégage sa fixité (Griesbach et Costopanagiotis, 46).

**** Phosphore. — La teneur en phosphore reste invariable (Bauch, 47).

β. Métabolisme purique exogène.

Allons-nous, par une surcharge de l'organisme en substances nucléiniques, assister à l'exagération des processus précédents ? Pourrons-nous mieux saisir dans ses détails l'action du médicament ? Verrons-nous apparaître des caractères nouveaux qui nous avaient jusqu'ici échappé ?

Tels sont les buts de ces nouvelles recherches. Elles visent essentiellement à dégager le sort de l'acide urique.

* Acide urique. — Trois types d'expériences sont utilisées :

1. Le sujet reçoit simplement un repas complet, sans précision sur la nature et la dose de purines qu'il renferme. Tout comme précédemment, l'ascension de l'acide urique est remarquable, de 128 à 240 p. 100 par rapport à la période témoin le premier jour d'administration du médicament, puis elle s'atténue progressivement les jours suivant à 75 et enfin 25 p. 100 (Nicolaïer et Dohrn, 48 ; Retzlaff, 49).

2. Le sujet reçoit de l'acide nucléique. Ce dernier peut être absorbé sous forme de thymus (300 g.). Le rejet consécutif d'acide urique est de 7 à 10 p. 100 seulement et s'étage sur plusieurs jours. Joint-on au thymus 1 g. d'atophan, en 24 heures l'excré-

tion d'acide urique s'élève à 18 et 21 p. 100 (Deutsch, 50). On peut plus simplement injecter directement l'acide nucléique. Les résultats restent les mêmes : 20,1 à 32 p. 100 d'acide urique se retrouvent quand l'acide nucléique est administré seul, contre 39 à 62 p. 100 quand on donne simultanément l'atophan (Frank et Przedborski, 51 ; Bauch, 52).

3. Le sujet reçoit directement de l'acide urique ; on n'en retrouve que 40 p. 100 s'il a été injecté seul, mais ajoute-t-on le médicament, dans trois cas l'acide est rejeté intégralement le lendemain, dans un cas on en retrouve 80 p. 100 (Frank et Bauch, 53).

Il est donc évident que l'atophan fait apparaître, aux dépens d'une même quantité de substances nucléiniques, plus d'acide urique que dans la période témoin. Est-ce le fait d'une synthèse accrue de ce corps ? Sa destruction se trouve-t-elle ralentie ? Faut-il songer à une exagération de la perméabilité rénale ? Si nous ignorons tout du mécanisme de cette production supplémentaire d'acide urique, nous ne savons pas davantage quelle est sa provenance ; est-il issu, comme il semblerait le plus simple, des substances absorbées, ou provient-il d'une stimulation de l'excrétion endogène ? C'est à cette dernière interprétation que se rallient Grabfield et Pratt (54) et Koël (55).

** Bases puriques. — Comme au niveau du métabolisme endogène leur grandeur ne varie pas (Retzlaff, 55 *bis*).

2° *ANALYSE DU SANG.*

a) ***Métabolisme purique.*** — α Métabolisme purique endogène.

* Acide urique. — Deux constatations opposées s'affrontent : l'atophan non seulement n'engendre aucune augmentation du taux d'acide urique sanguin (Deutsch, 56), mais encore provoque une diminution [(Myers et Killian, 57) et toute une série de cas où le régime alimentaire n'est pas nettement défini ; ce sont ceux cités par les auteurs suivants : Cushny, 58, Folin et Lyman, 59 ; Mc Lester, 60 ; Fine et Chace, 61 ; Lennox, 62] et parfois une disparition complète de ce corps (Bass, 63 ; Franck et Pietrulla, 64 ; régime alimentaire non déterminé). Tout au contraire, la partie adverse observe à la suite d'administration du médicament une hausse brutale d'acide urique. A l'hyperuricémie succèdent des valeurs bien au-dessous de la normale, lors de sa suppression (Griesbach et Samson, 65 ; Retzlaff, 66 ; Gudzent, Maase et Zondek, 67 ; Lindberg, 68, régime alimentaire non déterminé).

Conciliants, Grabfield et Pratt (69) trouvent des résultats inconsistants : l'acide urique croît, baisse ou demeure inchangé.

β. Métabolisme purique exogène.

* Acide urique. — Griesbach et Samson (70) constatent une augmentation du taux d'acide urique sanguin qui dure plusieurs heures, puis une tendance à la baisse. Il est inutile de multiplier les exemples qui ne font qu'accroître les dissensions.

Or, du résultat trouvé découlent d'importantes conséquences. Une augmentation d'acide urique sanguin renforcerait l'opinion des chercheurs selon laquelle l'atophan agit primitivement en mobilisant les dépôts tissulaires d'acide urique. Encore faudrait-il que cette augmentation précédât celle que l'on observe dans l'urine, et ce n'est pas toujours le cas (Wolf, 71.) Une diminution initiale d'acide urique sanguin permet, en revanche, de comprendre une action primitive de l'atophan sur les reins, soit que ceux-ci voient accroître leur pouvoir d'absorber ce corps que leur apporte le sang, soit que leur faculté d'élimination de l'acide urique se trouve exaltée.

** Bases puriques. — Elles restent fixes (Bass, 72).

b) ***Leucocytose.*** — Mendel (73) voyait dans une augmentation de leucocytes la cause du renforcement d'acide urique sous l'influence de l'atophan. Dohrn (74), reprenant cette question sur des sujets soit à jeun, soit privés seulement de purines, est en mesure de nier catégoriquement les résultats précédents (Nicolaeïer et Dohrn, 75).

Si, au terme de cette étude sur le sujet sain, nous cherchons à séparer les acquisitions certaines des faits encore sujets à controverse, la conclusion est peu rassurante. En dehors de quelques points de peu d'importance, il n'est pas une action de l'atophan qui soit unanimement acceptée de tous. Cependant, tout en tenant compte des infinies contradictions, une constatation se dégage malgré tout incontestable : l'activité essentielle de l'atophan vise le rejet des déchets puriques et, dans ceux-ci, à peu près uniquement l'acide urique.

Que ce soit au niveau du catabolisme endogène ou exogène, l'atophan fait apparaître dans l'urine un excès toujours considérable d'acide urique. Malheureusement, gravitant autour de ce fait capital, de multiples investigations annexes et adverses viennent en obscurcir la clarté et la signification : y-a-t-il oui ou non chute compensatrice d'acide urique lors de la suppression du médicament ; y-a-t-il oui ou non parallélisme entre l'ascension de ce déchet dans l'urine et dans le sang ou bien au contraire diminution de sa concentration sanguine ? On comprend aisément que tant d'incertitudes laissent le champ

libre à de multiples interprétations dont aucune ne peut nous satisfaire pleinement, trop d'objections venant les contredire.

B. Etude succinte de la goutte : Ses symptômes et ses causes.

Avant d'étudier le mode d'action de l'atophan sur la goutte, il est indispensable de dégager rapidement, d'une part, les symptômes essentiels de cette maladie, d'autre part, les différentes explications données quant à ses causes. Il n'entre évidemment pas dans le cadre de ce travail de brosser un tableau complet de cette affection qui a suscité d'innombrables études. C'est dire que nous n'avons pas fait appel à la totalité de ces travaux. Nous avons eu tout particulièrement recours à l'exposé d'ensemble de la question de Terroine (76). Que cet exposé date déjà de 1910 importe peu puisque, de l'avis de Folin, en 1924, la connaissance de la goutte n'a guère progressé. Nous avons également fait appel à l'étude de Folin, Berglund et Derick (77). Sont venues s'ajouter à ces bases les recherches des auteurs qui, à l'occasion de leurs travaux sur les médicaments de la goutte, étudient cette maladie. Donner, avec des moyens réduits, une idée néanmoins suffisante de cette affection, telle est notre tentative.

1° *LES PRINCIPAUX SYMPTOMES DE LA GOUTTE.*

Ils ont trait au sort des substances nucléiniques tant endogènes qu'exogènes.

a) *Métabolisme purique endogène.*

α. Analyse de l'urine : sa concentration en acide urique.

Deux phases sont à discerner. Durant les crises, le goutteux élimine d'énormes quantités d'acide urique ; mais, dans les périodes intermédiaires, les chercheurs s'accordent à trouver son rejet inférieur à la normale (Umber et Retzlaff, 78 ; Brugsch et Schittenhelm, 79 ; Lucke, 80). Gottlieb (81), comparant les concentrations respectives de ce corps dans le sang et dans l'urine, constate que son taux urinaire est 20 fois supérieur à son niveau sanguin, chez le sujet normal, alors que le goutteux ne pourrait que tripler ou quadrupler ce dernier.

β. Analyse du sang.

* Augmentation d'acide urique. — Tandis que le sujet normal ne renferme que des traces d'acide urique dans le sang, 1 mg.

p. 100 selon Bass (82), la concentration s'élève à 3-4 mg. p. 100 chez le goutteux (Brugsch et Schittenhelm, 83). Les techniques modernes peuvent fournir d'autres valeurs. Myers et Killian (84) trouvent, en effet, 2 à 3 mg. p. 100 d'acide urique chez le sujet normal — il n'en reste pas moins une très grande disproportion entre la pauvreté de l'homme sain en acide urique sanguin et l'accumulation de ce corps chez le malade. Chez ce dernier, de récentes études biologiques montrent que l'acide urique ou plutôt les urates sont partagés entre sérum et globules suivant la loi de Gibbs-Donnan. Il y a de plus migration des urates du sérum vers les globules par une réaction acide et déplacement en sens inverse par une réaction alcaline (Talbot et Shermann, 85). Que cette surcharge du sang en acide urique soit un des symptômes dominants de la goutte semble si vrai que Bollman et Schlotthauer (86) ont pu en provoquer l'apparition chez le dindon par une abondante administration. Toutefois, cette hyperuricémie n'est pas spécifique de la goutte. On la retrouve, en effet, dans diverses affections telles que leucémie, néphrite, pneumonie.

** Augmentation des purines globales. — Le goutteux, ici encore, l'emporte sur l'homme normal : 58 mg. p. 1.000 chez le premier contre moitié moins, 23 p. 1.000 chez le second (Coste, Grigaut et Mende, 87).

b) *Métabolisme purique exogène.*

Analyse de l'urine : sa concentration en acide urique.

Déterminer la réaction du malade à une surcharge artificielle de substances nucléiniques, tel est le but envisagé.

1. Administration d'acide nucléinique. Si l'on administre au goutteux de l'acide nucléinique, il s'en retrouve dans l'urine seulement 8,5 p. 100 sous forme d'acide urique, contre 25 p. 100 chez l'homme sain (Feulgen, 88.)

2. Administration d'acide urique. Plus fréquemment, c'est l'acide urique même qu'on injecte. Ici les résultats divergent. Tantôt il n'en réapparaît dans l'urine que 8,6 à 23 p. 100, ceci en 1 à 2 jours (Umber et Retzlaff, 89 ; Folin, Berglund et Derick, 90), tantôt on recouvre tout l'acide urique injecté (Folin, Berglund et Derick, 91). L'incertitude du sort des substances puriques exogènes chez le malade rend difficile une confrontation avec ce que l'on observe chez le sujet bien portant. Il semble toutefois que, quoique les possibilités soient très variables, on décèle dans l'urine de ce dernier des quantités nettement supérieures d'acide urique, de 30 à 90 p. 100 de la quantité reçue, ceci en 1 à 4 jours (Umber et Retzlaff, 92 ; Folin, Berglund et Derick, 93).

Désaccord encore quant au fait de savoir si l'injection d'acide urique peut déclencher des crises de goutte : oui, affirment Umber et Retzlaff (94) ; non, rétorquent Folin, Berglund et Derick (95).

2° *LES CAUSES DE LA GOUTTE.*

Que déduire des anomalies précédentes quant aux causes de la goutte ? La surcharge en bases puriques sanguines, la faible réapparition dans l'urine d'acide urique après administration d'acide nucléinique : voici qui semble illustrer un ralentissement de la production d'acide urique. La concentration d'acide urique urinaire inférieure à la normale, en dehors des périodes de crises, et son mauvais rendement à la suite de son administration : voici qui parle en faveur d'un ralentissement dans l'élimination de ce corps avec, comme conséquence naturelle, son augmentation dans le sang.

Le sujet goutteux apparaît donc caractérisé par une sorte d'inertie à l'égard de toute la série des processus touchant le sort des substances nucléiniques : paresse d'élaboration, paresse d'élimination de l'acide urique. A l'heure actuelle, différentes hypothèses s'affrontent pour tenter d'expliquer le comportement anormal de l'acide urique. Ce sont les suivantes :

a) ***La goutte est un trouble métabolique.*** — C'est l'opinion la plus ancienne dont les champions sont entre autres Weintraud (96), Brugsch et Schittenhelm (97), Feulgen (98), Franck et Bauch (99), Severin (100.) Ces auteurs voient dans la goutte une altération dans la succession des opérations diastasiques aboutissant à une restriction de production d'acide urique. Si, comme l'a indiqué Chrometzka [101], le goutteux présente un fonctionnement pathologique du foie, cette action inhibitrice de la formation d'acide urique pourrait avoir son origine dans les troubles subis par cet organe puisqu'il est un agent exécutant du métabolisme purique.

b) ***La goutte est un trouble rénal.*** — Dans cette maladie le rein verrait s'atténuer sa perméabilité à l'égard de l'acide urique (Weintraud, 102 ; Loewenhardt, 103 ; Severin, 104). Mais cette moindre capacité de laisser le passage à ce corps est-elle due à une altération anatomique de l'organe (Lucke, 105) ? Ou bien le rein est-il parfaitement sain (Umber et Retzlaff, 106) ? Dans ce dernier cas, en particulier, ne peut-on penser que la difficulté qu'il ressent à éliminer l'acide urique tient à ce que celui-ci se présente sous une forme physicochimique anormale (Labbe, Violle et Nepveux, 107) ? Or, depuis Fischer, on sait effectivement qu'à la forme cétonique soluble et instable d'acide urique, s'oppose une forme énolique stable et insoluble qu'il est donc difficile d'excréter.

En conclusion, ce trouble rénal tient-il à un pouvoir inférieur d'excréter l'acide urique, soit par suite d'une modification tissulaire de l'organe, soit par suite d'un changement physico-chimique de l'acide urique, soit enfin que ces deux causes interviennent ? Ou bien doit-on attribuer le fonctionnement anormal du rein à une infériorité de son pouvoir absorbant de l'acide urique amené par le sang (Folin, Berglund et Derick, **108** ; Gottlieb, **109**) ? Aucune réponse définitive ne peut encore à l'heure actuelle clore ce débat.

c) ***La goutte est un trouble tissulaire.*** — Les tissus du malade jouiraient d'une affinité particulière pour l'acide urique et le retiendraient (Umber et Retzlaff, **110** ; Gudzent, **111**). C'est là une explication qui rejoint par certains points la précédente. Ici encore, de nombreuses incertitudes subsistent. La capacité de rétention des tissus concerne-t-elle seulement les cartilages ou s'étend-elle également au foie et au rein ? Est-elle due à une modification histologique des tissus, ou à l'existence d'une forme insoluble d'acide urique se déposant dans tous les lieux où la circulation est pauvre : cartilages, certains tissus osseux ?

Que conclure de ce rapide tour d'horizon ? La goutte, à l'heure actuelle, est bien, comme le disaient Folin, Berglund et Derick (**112**), une maladie encore fort peu comprise ; non que les explications manquent, mais faute de savoir auxquelles accorder avec certitude notre crédit. Il est possible, du reste, que loin de s'exclure mutuellement, l'association de ces diverses hypothèses nous éclaire davantage sur le mécanisme de la goutte.

C. — Action de l'atophan sur le goutteux.

1° *ANALYSE DE L'URINE.*

a) ***Volume urinaire.*** — Pas plus que chez l'homme sain, l'atophan ne modifie le volume urinaire (Retzlaff, **113** ; Feulgen, **114**.)

b) ***Excrétion azotée totale.*** — Retzlaff (**115**) est le seul auteur à déterminer la grandeur de l'excrétion azotée totale. Il constate sa fixité.

c) ***Métabolisme purique.***

α. Métabolisme purique endogène.

* Acide urique. — Nous nous heurtons, en ce qui concerne l'action d'ensemble de l'atophan sur ce corps, au même dilemme

que celui signalé chez les sujets normaux. A côté d'une augmentation remarquable d'acide urique urinaire (Retzlaff, 116; Feulgen, 117, Weintraud, 118), des témoignages de son invariabilité ne font pas défaut (Smith et Hawk, 119 ; Zulzer, 120 ; Folin et Lyman, 121 ; Harpuder, 122).

Le mode d'action plus détaillé du médicament n'a retenu l'attention que d'un auteur (Feulgen, 123) qui est partisan de la mobilisation par la drogue de dépôts tissulaires d'acide urique, opinion basée sur une chute profonde de la valeur endogène de ce dernier, consécutive à la suppression d'atophan.

** Bases puriques. — Une unique détermination (Retzlaff, 124) nous relate leur stabilité.

*** Allantoïne. — Dans un cas d'arthrite, où le régime n'est pas défini, Seel et Creuzberg (125) la verraient augmenter.

β. Métabolisme purique exogène.

Acide urique. — Seul l'acide urique est en cause. Tous les chercheurs sont d'accord sur les deux points suivants : d'une part, donné seul, l'acide nucléinique provoque un moindre rejet d'acide urique que chez l'homme sain ; d'autre part, on en améliore l'excrétion — aussi bien quant à la durée que quant à la grandeur - par une administration simultanée d'atophan (Bauch, 126 ; Frank et Bauch, 127 ; Schittenhelm et Ullmann, 128). La réaction du goutteux serait d'ailleurs différente suivant la gravité de son état et suivant qu'il se trouve ou non en période de crise (Deutsch, 129). Une seule fois fut donné de l'acide urique et de l'atophan. Le résultat est incertain puisque, tantôt le médicament favorise le rejet supplémentaire d'acide urique, tantôt il paraît inactif (Dohrn, 130).

2° *ANALYSE DU SANG.*

Elle a trait au seul métabolisme endogène de l'acide urique. Que l'atophan abaisse la concentration sanguine de ce corps, tous les travaux en font foi (Seel et Creuzberg, 131 ; Frank et Pietrulla, 132 ; Retzlaff, 133). Mais observe-t-on simplement une diminution d'acide urique (Retzlaff, 134), ou sa disparition totale (Frank et Pietrulla, 135) ? La question reste encore en suspens.

Rappelons, en passant, un détail intéressant le régime alimentaire le plus favorable au goutteux ; Folin, Berglund et Derick (136) d'une part, Herter et Smith (137) de l'autre, ne voient aucun inconvénient, bien au contraire, à une diète riche en protéines qui contribue, conjointement à l'atophan, à un abaisse-

ment d'acide urique dans le sang et à sa plus grande excrétion dans l'urine.

En conclusion, Weintraud (138) considère l'atophan comme le médicament de choix de la goutte : rapidité d'action, élimination au maximum de l'acide urique, raccourcissement ou même suppression complète des crises, tels seraient ses avantages.

D. — Action de l'atophan sur l'animal.

Les animaux le plus fréquemment utilisés sont le Chien et le Lapin. D'une façon générale, les expériences sont conduites avec beaucoup plus de méthode que celles effectuées sur l'homme. En particulier, les différentes phases, périodes témoins et fondamentales, existent presque toujours. Comme précédemment, on essaye de dépister l'action de l'atophan par les effets produits par ce médicament sur le sang et sur l'urine.

1° *ANALYSE DE L'URINE.*

a) ***Volume urinaire.*** — Une fois de plus se confirme l'inaptitude de l'atophan à modifier le volume urinaire (Takahashi, 139 ; Fromherz, 140 ; Schittenhelm et Ullmann, 141).

b) ***Excrétion azotée totale.*** — La grandeur de l'excrétion azotée totale n'est pas définie nettement. Tantôt elle demeure fixe (Nicolaïer et Dohrn, 142), tantôt elle diminue considérablement (Fromherz, 143), tantôt enfin elle s'élève fortement (Grabfield et Gray, 144 ; Takahashi, 145.) Le désaccord subsiste alors que ni l'espèce animale, ni son régime alimentaire n'ont changé.

c) ***Métabolisme protidique.*** — L'urée ne fait l'objet que de rares déterminations chez le Chien, le Lapin et la Poule. Elles s'accordent toutes cependant à la voir augmenter soit immédiatement (Starkenstein, 146), soit après un fléchissement initial (Takahashi, 147.) Insistant sur le cas de la poule dont l'acide urique est, comme pour l'homme, le déchet ultime du catabolisme purique, Starkenstein (148) pense que l'élèvation d'urée observée chez cet oiseau et contrebalançant une diminution d'acide urique est la conséquence d'un trouble dans la synthèse de ce corps.

L'azote aminé et l'azote ammoniacal augmentent. Takahashi (149) attribue notamment l'élévation de l'ammoniurie à une intoxication acide. Il émet de plus l'idée intéressante selon laquelle les troubles du bilan azoté tirent leur origine d'une altération hépatique des processus d'uréogénèse. Or, comme nous le verrons ultérieurement, il est possible que l'atophan exerce une action sur le foie.

Signalons enfin que Grabfield et Gray (150) enregistrent une augmentation de soufre chez le chien nourri de viande.

d) *Métabolisme purique.*

α. Métabolisme purique endogène.

* Allantoïne. — Alors qu'une quasi-unanimité admet l'augmentation considérable d'acide urique chez l'homme, à la suite de l'administration d'atophan, le sort du principal déchet purique des animaux, l'allantoïne, est âprement discuté. Vers laquelle des trois alternatives pencher : diminution de l'allantoïne [Seel et Creuzberg, **151** ; Starkenstein, **152** ; Nagashima, **153** ; Oka, **154** ; Stransky (régime non défini), **155** ; Takahashi, **156**] ; accroissement (Fromherz, **157** ; Grabfield et Gray, **158**) ; fixité (Schroeder, **159**) ? Une discorde si profonde ne peut être attribuée à la diversité des espèces animales et des régimes alimentaires employés puisqu'elle subsiste lors même que les conditions expérimentales sont identiques. L'insécurité des méthodes de dosage ne peut pas davantage expliquer ces opinions opposées : les faits sont quantitativement trop accentués, puisque si l'atophan peut diminuer de moitié l'allantoïnurie, il peut également la doubler.

** Acide urique. — Les mêmes divergences subsistent quant à l'acide urique. Demeure-t-il inchangé (Seel et Creuzberg, **160** ; Fromherz, **161** ; Schroeder, **162**) ? Décroît-il (Starkenstein, **163**) ? Augmente-t-il (Starkenstein, **164** ; Nicolaïer et Dohrn, **165** ; Nagashima, **166** ; Oka, **167** ; Grabfield et Gray, **168** ; Yamaguchi, **169**) ? A laquelle de ces possibilités accorder plutôt crédit ? Pour tenter de mettre un peu d'ordre dans ce fatras de faits contradictoires, recherchons, non plus comme précédemment, ce qu'adviennent séparément l'acide urique et l'allantoïne, mais confrontons leur évolution. Dans ces conditions les différentes éventualités sont les suivantes :

1. L'acide urique reste inchangé tandis que diminue l'allantoïne : c'est ce qu'observent Seel et Creuzberg (**170**).

2. Tandis que s'élève l'acide urique, l'allantoïne décroît : opinion résultant des expériences de Starkenstein (**171**), Nagashima (**172**), et Oka (**173**).

A ces deux possibilités peut s'appliquer l'hypothèse suivante de Starkenstein (**174**) : l'atophan doit exercer une influence profondément différente sur l'homme et sur l'animal puisque, chez le premier, il exalte le rejet du produit ultime de son métabolisme, l'acide urique, tandis que l'élément correspondant chez le second, l'allantoïne, décroît. Une telle anomalie s'expliquant par un trouble grave du processus normal d'oxydation d'acide urique en allantoïne.

Mais les deux dernières éventualités ne cadrent plus avec cette manière de voir. Ce sont les suivantes :

3. L'acide urique et l'allantoïne augmentent simultanément selon Grabfield et Gray (175).

4. L'acide urique reste fixe alors que s'accroît l'allantoïne (Fromherz, 176).

De ces deux opinions, nous retirons en revanche l'impression d'une similitude de réaction de l'homme et des animaux à l'atophan. Tous y répondent par une exagération de l'excrétion du déchet ultime de leur métabolisme purique.

A nouveau, nous aboutissons donc à une impasse.

*** Bases puriques. — Elles augmenteraient selon Nicolaïer et Dohrn (177).

β. Métabolisme purique exogène ; allantoïne, acide urique, bases puriques.

L'espoir de résoudre le conflit précédent en surchargeant l'animal de substances nucléiniques est vain : nous nous heurtons, en effet, aux mêmes résultats paradoxaux. Le plus souvent, on administre de l'acide nucléinique. Qu'on lui adjoigne de l'atophan et les opinions contradictoires s'entrechoquent :

1. Le médicament n'exerce aucune modification par rapport à la période témoin : l'allantoïne, l'acide urique restent invariables (Schittenhelm et Ullmann, 178).

2. Le médicament engendre une diminution générale du catabolisme purique, l'allantoïne et l'acide urique diminuant de moitié pour Starkenstein (179), l'abaissement de l'allantoïne étant seulement léger pour Pohl (180). Les bases puriques décroissent également (Starkenstein, 181).

3. Le médicament fait quintupler l'acide urique et réduit de moitié l'allantoïne (Fromherz, 182).

Lors d'administration d'acide urique, l'adjonction simultanée d'atophan accroîtrait son rejet (Biberfeld, 183).

Par conséquent, non seulement les dissensions persistent, mais elles s'accroissent puisque, aux hypothèses précédentes d'un trouble de l'oxydation d'acide urique, d'une suractivité du métabolisme purique, s'ajoutent les possibilités d'une complète indifférence ou d'une influence inhibitrice à l'égard de ce même métabolisme.

2° *ANALYSE DU SANG.*

Cette analyse est entièrement à faire. Nous n'avons relevé que deux seules observations, du reste contradictoires, quant au taux d'acide urique sanguin : diminuant pour Oka (184), il augmente

pour Yamaguchi (185) sous l'influence de l'atophan. Mais nous ignorons la nature de l'alimentation offerte.

Ainsi, loin de jeter quelque lumière sur le mode d'action de l'atophan, l'expérimentation sur animal accumule tant de négations et d'affirmations qu'elle laisse l'esprit dans un profond désarroi. Le médicament exerce-t-il sur l'homme et l'animal une influence identique ou différente ? L'enchevêtrement de faits contradictoires est tel qu'aucune preuve probante ne peut être apportée ni dans un sens, ni dans l'autre.

SECTION II. — ACIDE SALICYLIQUE.

L'exposé des faits relatifs à l'action de l'acide salicylique sur l'homme sain, le sujet goutteux et les animaux sera beaucoup plus succinct que celui qui concernait l'atophan On ne saurait s'en étonner. D'abord, l'étude de cette drogue, dont les effets étaient cependant connus bien avant la découverte de l'atophan, a donné naissance à une beaucoup moins abondante floraison de travaux. Puis, jouant de malchance, nous n'avons pu parvenir à nous procurer ni à Lyon, ni à Marseille, ni à Montpellier certains mémoires se rapportant à l'acide salicylique. Enfin, la discussion de la signification des modifications subies sous l'influence de l'acide salicylique se trouve avoir été exposée au sujet de l'atophan et n'a point à être répétée.

A. — Action de l'acide salicylique sur l'homme sain.

1° *ANALYSE DE L'URINE.*

a) ***Volume urinaire.*** — Alors que le volume urinaire était indifférent à l'atophan, il semble sensible à l'acide salicylique. Mais tandis qu'il augmente pour Schreuder (186) et Chopin (187), il décroît au contraire pour Quick (188).

b) ***Excrétion azotée totale.*** — A l'exception de Rockwood (189) pour qui l'excrétion azotée reste fixé, les travaux témoignent unanimement de son augmentation qui peut aller de 7 à 10 p. 100 (Grabfield et Knapp, 190 ; Ulrici, 191) jusqu'à 30 p. 100 (Denis et Means, 192). Mais, tandis que pour certains un tel accroissement s'observe avec l'emploi de doses thérapeutiques de 3 à 5 g. par jour (Ulrici, 193), d'autres ne le signalent que pour de très fortes quantités, de 9 à 15 g. (Salome, 194 ; Denis et Means, 195).

On saisirait dans ces conditions, non plus une manifestation spécifique du médicament, mais la conséquence banale d'un phénomène d'intoxication (Salome, 196). Une chute profonde de l'excrétion azotée totale suivrait, du reste, la suppression de ces grosses doses d'acide salicylique (Salome, 197).

c) ***Métabolisme protidique.*** — L'urée augmente pour Chopin (198) alors que Schreuder (199) la voit baisser régulièrement. Grabfield et Knapp (200) signalent un accroissement de soufre principalement dû à SO_4^{--}.

d) ***Métabolisme purique.***

α. Métabolisme purique endogène.

* Acide urique.

Action d'ensemble de l'acide salicylique sur l'acide urique. — Contrairement aux anomalies dont on se souvient dans le cas de l'atophan, l'acide salicylique paraît bien exercer de façon absolue et générale une hausse d'excrétion de l'acide urique urinaire [Grabfield et Knapp, 201 ; Bohland, 202 ; Chopin, 203 ; Pfeiffer, 204 ; Salome, 205 ; Ulrici, 206 ; Schreiber et Waldvogel, 207 ; Myers et Killian, 208 ; Fauvel, 209 ; Rockwood, 210 ; Rockwood et van Epps, 210 *bis* ; Herter et Smith (régime pas défini), 211].

Cette propriété est connue depuis longtemps, puisque See (212) l'indiquait déjà en 1877. Toutefois, une faible dose, de 0 g.,25 à 0 g.,50 pour Salome (213), de 1 à 2 g. pour Fauvel (214) produirait une légère diminution de la concentration urinaire en acide urique. D'un autre côté, au-dessous de la quantité-seuil de 1 g. par jour, selon Quick (215), l'acide salicylique serait sans effet. Un point fort curieux et encore inexpliqué est celui relaté par Quick (216), selon lequel le glycocolle, totalement inactif par lui-même, stimulerait fortement le médicament. Si l'acide salicylique exerce toujours sans défaillance son action sur l'acide urique, en revanche, l'intensité même de cette intervention est beaucoup moins considérable que celle de l'atophan. Tandis que ce dernier provoquerait de prodigieuses ascensions du taux de l'acide urique urinaire, atteignant 204 p. 100 par rapport aux périodes témoins (Nicolaïer et Dohrn, 217), l'influence de l'acide salicylique est beaucoup moins brutale. En dehors de Pfeiffer (218) qui signale d'impétueuses augmentations, les autres chercheurs n'assistent qu'à une élévation modérée d'acide urique de 30 à 50 p. 100 (Grabfield et Knapp, 219 ; Ulrici, 220) ou de 60 à 84 p. 100 (Bohland, 221) en regard des périodes témoins.

Action détaillée de l'acide salicylique sur l'acide urique. — Tout comme pour l'atophan nous retrouvons les mêmes in-

certitudes : la suppression d'acide salicylique engendre-t-elle une chute profonde de l'acide urique bien au-dessous des valeurs endogènes normales (Salome, 222 ; Grabfield et Knapp, 223 ; Fauvel, 224 ; Rockwood et van Epps, 225) ? Ne peut-on imaginer qu'un tel appauvrissement d'acide urique est la conséquence de l'épuisement par le médicament de dépôts tissulaires de ce corps ? Doit-on qualifier de leurres de semblables expériences et leurs interprétations et se rallier aux chercheurs pour qui la diminution d'acide urique n'entraîne jamais celui-ci au-dessous des valeurs endogènes normales (Bohland, 226) ou très légèrement seulement (Ulrici, 227) ?

** Bases puriques. — Hall (228) ainsi que Schreiber et Waldvogel (229) auraient constaté leur augmentation.

*** Phosphore. — Le phosphore n'augmenterait pas tandis que s'élève l'acide urique, ce qui pour Rockwood (230), Rockwood et van Epps (230 *bis*) s'oppose à l'idée d'une destruction supplémentaire de substances nucléiniques sous l'influence d'acide salicylique.

β. Métabolisme purique exogène.

Acide urique. — Heck (231) et Fauvel (232) enregistrent l'augmentation d'acide urique, suivie de baisse compensatrice lors de la suppression du médicament (Fauvel, 233).

2° *ANALYSE DU SANG.*

a) ***Métabolisme purique.***

Acide urique. — Ici encore renaissent les difficultés qu'avait fait naître l'étude de l'atophan. En effet, tandis que pour Bohland (régime alimentaire non déterminé, 234) l'acide urique s'élève, Fine et Chace (235) dans une diète sans purines ainsi que Denis (236), la ration alimentaire n'étant pas connue, constatent non seulement sa diminution, mais sa disparition. Ces faits adverses mettent comme toujours aux prises les deux interprétations contradictoires : action primaire de l'acide salicylique sur la perméabilité rénale ou influence initiale sur l'usure de dépôts tissulaires d'acide urique.

b) Leucocytose. — A la différence de l'atophan, l'acide salicylique produit une montée indéniable du taux des leucocytes qui peut aller jusqu'à doubler (Bohland, 237 ; Heck, 238). Ce serait donc là la source de l'augmentation d'acide urique (Bohland, 239 ; Heck, 240) et, conclut Bohland, si le médicament accroît la production de ce corps, voilà qui le rend peu opportun dans le traitement de la goutte.

B. — Action de l'acide salicylique sur le goutteux.

Cette étude est à peine ébauchée. Elle devrait être activement poursuivie. La nature du régime alimentaire n'est point nettement définie.

1° *ANALYSE DE L'URINE.*

Le rejet d'acide urique augmente considérablement. Il peut doubler (Magnus-Lévy, 241 ; Schreiber et Zaudy, 242). L'influence du médicament s'exerce tant dans les périodes de crise que dans les phases intermédiaires (Pfeiffer, 243).

2° *ANALYSE DU SANG.*

L'acide urique disparaît pour Fine et Chace (244) alors qu'il s'accroît pour Schreiber et Zaudy (245). Le désaccord subsiste donc comme chez le sujet normal.

Il y aurait une augmentation de leucocytes (Schreiber et Zaudy, 246).

C. — Action de l'acide salicylique sur l'animal.

Les expériences ont été faites surtout sur le Chien, soit abondamment nourri de viande, soit à jeun, et parfois sur le Lapin.

ANALYSE DE L'URINE.

a) ***Excrétion azotée totale.*** — Elle augmente selon Grabfield et Gray (247) et Wolfsohn (248).

b) ***Métabolisme protidique.*** Que le métabolisme protidique soit accru est un fait généralement reconnu. Cette hausse serait de 10,6 à 13,4 p. 100 (Kumagava, 249) ; elle serait immédiate (Virchov, 250) suivie d'une longue chute compensatrice lors de la suppression du médicament (Wolfsohn, 251). L'urée dosée seulement par Wolfsohn (252) diminue. Enfin, comme dans le cas de l'homme sain, on note une augmentation de soufre urinaire de 7 à 13 p. 100 (Kumagava, 253).

c) ***Métabolisme purique.*** — Le taux d'acide urique augmenterait de 31 à 45 p. 100 et présenterait, à la suspension du médicament, une baisse compensatrice (Kumagava, 254, Grabfield et Gray, 255). L'allantoïne s'élèverait selon Grabfield et Gray (256), diminuerait selon Stransky (257), ne bougerait pas selon Pohl (258).

Au total, l'acide salicylique n'est, selon Nicolaïer et Dohrn (259), qu'une pâle réplique de l'atophan. Une dose de 3 à 6 g. ne peut produire qu'une ascension de 50 p. 100, en moyenne, d'acide urique excrété. Action combien modérée si l'on songe que l'atophan, déjà actif pour une quantité de 0 g.,25 par jour, engendre couramment des montées d'excrétion de 100 à 170 p. 100. Il provoque également l'apparition de dépôts d'urates dans l'urine, ce qui n'a jamais lieu avec l'acide salicylique. Jamais, en outre, l'influence de celui-ci ne se fait sentir aussi rapidement qu'avec l'atophan. C'est là, sans doute, une appréciation bien sévère de la valeur de l'acide salicylique, et parfois infirmée en qui concerne la dose. Pour Quick (260) en effet, un gramme du médicament produit déjà l'effet maximum. D'autre part, selon Lublin (261), l'acide salicylique serait supérieur à l'atophan par sa capacité d'excréter l'acide urique, mais ce dernier reprendrait cliniquement avantage dans les cas de crises aiguës de goutte.

Il n'y aurait pas, du reste, qu'une différence de degré entre les deux drogues. Ne note-t-on point ici l'apparition d'une hyperleucémie qui fait totalement défaut avec l'atophan ? On signale, de même, une augmentation du volume urinaire tandis que l'atophan est totalement dénué d'action diurétique. L'excrétion azotée totale, fixe le plus souvent précédemment, s'élève sous l'effet de l'acide salicylique. S'il est vrai que cette drogue est moins active que l'atophan peut-être est-elle plus sûre que la précédente, puisqu'on n'observe pas de cas où elle demeure sans effet.

Se rejoignant par certains points, s'en écartant par d'autres, l'atophan et l'acide salicylique agissent-ils par le même mécanisme ou non ? Tel est le problème qu'il nous faut maintenant aborder.

CHAPITRE II.

Les doctrines.

Enumérer les diverses conceptions qui, sur la base des données précédemment acquises, ont été formulées pour expliquer le mécanisme des médicaments de la goutte ; séparer soigneusement les hypothèses des certitudes, les présomptions des preuves indubitables ; en un mot, dresser le tableau de nos connaissances actuelles sur le rôle de l'acide salicylique et de l'atophan : tel est le but visé par la discussion qui va suivre, discussion souvent âpre et laissant peu de place à une acceptation aisée des différentes doctrines. Celles-ci sont doubles : les unes relient l'accroissement d'acide urique rejeté à une suractivité rénale ; pour les autres, ce sont dans les processus réglant la production de ce déchet qu'il faut chercher l'action de l'atophan et de l'acide salicylique.

A. L'action primaire de l'atophan et de l'acide salicylique consiste à favoriser l'élimination d'acide urique.

Si l'atophan et l'acide salicylique engendrent cet accroissement remarquable d'acide urique urinaire, tant de fois observé, c'est qu'agissant sélectivement sur les reins qui gouvernent l'excrétion de ce corps, ils augmentent la perméabilité de cet organe à l'égard du déchet ultime du catabolisme purique de l'homme. Et, tous les processus s'enchaînant les uns aux autres, il est possible que cet afflux tumultueux d'acide urique dans l'urine déclenche, comme contre-coup secondaire, une accélération de sa production aux dépens de substances nucléiniques.

Telle est, dans sa totalité, l'hypothèse dont Weintraud (262) est le champion et qui groupe autour d'elle de nombreux adeptes (Frank et Pietrulla, 263 ; Frank et Bauch, 264 ; Fine et Chace, 265 ; Myers et Killian, 266 ; Folin et Lyman, 267 ; Bass, 268 ; Oka, 269 ; Denis, 270 ; Lennox, 271).

Tandis que normalement les reins constituent une barrière in-

franchissable au glucose, il suffit d'administrer de la phlorhizine pour provoquer un diabète urinaire intense. Cette substance a donc produit dans les reins des modifications si profondes que le choix par cet organe des matériaux à évacuer s'en est trouvé dévié. C'est une telle comparaison qu'empruntent souvent les défenseurs de la théorie éliminative pour faire mieux saisir le rôle des médicaments de la goutte. Les arguments qui servent de base à l'hypothèse rénale sont les suivants :

1° Tout d'abord, l'acide salicylique et l'atophan abaissent et souvent même font disparaître totalement l'acide urique sanguin. Quoi de plus vraisemblable qu'imaginer responsable d'une telle chute, une capacité accrue des reins à capter cet acide urique que leur apporte le sang, à l'évacuer ensuite ?

2° La rapidité avec laquelle l'organisme réagit à ces médicaments — n'observe-t-on pas, en effet, une ascension d'acide urique urinaire dans les premières heures qui suivent l'administration d'atophan — trouve son explication la plus plausible dans une modification brusque des propriétés physico-chimiques du rein plutôt que dans toute autre cause exigeant une plus longue mise en train (Weintraud, 272).

3° Il est troublant, de prime abord, de ne pas observer, chez l'animal, cette élévation d'allantoïne urinaire à laquelle on était en droit de s'attendre, puisque cette substance, comme l'acide urique chez l'homme, représente l'étape finale du catabolisme purique. Il n'y a, cependant, là rien qui puisse surprendre si l'on accepte que les médicaments de la goutte, exaltant la perméabilité rénale à l'égard de l'acide urique, accélèrent à tel point sa vitesse d'élimination qu'une dégradation plus poussée en allantoïne n'a matériellement pas le temps d'être effectuée.

4° Si, opérant sur des reins isolés et par suite éliminant toutes autres causes possibles d'intervention sur l'acide urique, on perfuse ces organes, tantôt avec une solution saline seule, tantôt additionnée d'atophan, l'introduction du médicament produit, comme toujours, une hausse d'acide urique (Oka, 273).

5° Pratique-t-on, en revanche, l'ablation totale des reins, l'atophan, dans ces conditions, demeure sans effet sur le taux d'acide urique sanguin (Oka, 274).

Ainsi donc, tous ces faits concordent à établir une action directe, immédiate et spécifique de l'atophan et de l'acide salicylique sur les reins dont ils abaissent le seuil d'excrétion vis-à-vis de l'acide urique avec, comme conséquence normale, une diminution de son taux dans le sang et un accroissement de celui-ci dans l'urine.

Si séduisante que soit cette hypothèse, si démonstratives qu'apparaissent les preuves données en sa faveur, nombreuses sont,

en revanche, les critiques qui ne permettent pas de l'accepter avec certitude.

a) Assurément, on peut à la suite d'administration d'atophan et d'acide salicylique déceler, principalement dans les cas de goutte, un affaiblissement notable et parfois un évanouissement complet de l'acide urique sanguin. Mais de telles observations, souvenons-nous en, n'ont rien d'absolu. D'autres investigations n'ont-elles pas, tout au contraire, tendance à prouver une hyperuricémie consécutive à l'absorption de ces médicaments ? C'est là certainement une des critiques les plus accablantes de la théorie éliminative, mais qui, pour acquérir une valeur certaine, exige d'être confirmée par de plus nombreuses expériences.

b) Tout aussi contestable est cette diminution d'excrétion d'allantoïne observée chez l'animal. Qu'il nous souvienne, en effet, que de faits adverses en apportent la négation énergique ! Loin d'être abaissée, l'allantoïne, parallèlement à ce qui a lieu pour l'homme, s'accroît.

c) Une intervention spécifique sur les reins est rendue bien douteuse si, comme l'indique Yamaguchi (**275**), ces organes, malgré des lésions subies au moyen de sublimé ou d'acide arsénique, n'annihilent nullement l'action de l'atophan qui provoque, comme si de rien n'était, l'accroissement du rejet d'acide urique.

d) Comparer les modes d'action de la phlorhizine et des médicaments de la goutte est parfaitement injustifié. La première crée, chez le rein, une nouvelle propriété, en lui conférant, à l'égard du glucose, une perméabilité dont il est dépourvu normalement ; les seconds ne font qu'accroître cette perméabilité vis-à-vis de l'acide urique (Biberfeld, **276**). De plus, tandis que dans le diabète urinaire, le taux du glucose sanguin reste fixe, l'acide urique sanguin — qu'il augmente ou qu'il diminue suivant les expériences — est en tout cas sensible aux médicaments de la goutte.

e) En admettant même une action excito-secrétoire déclenchée dans les reins par l'atophan et l'acide salicylique, il n'y aurait là rien de spécifique vis-à-vis de l'acide urique : en même temps que le sien, le passage de l'urée, du chlorure de sodium, de la créatinine se trouve accéléré, ce dont témoigne la diminution respective de tous ces corps dans le sang (Myers et Killian, 277).

A une intervention purement rénale des médicaments s'opposent donc des objections trop graves et trop abondantes pour adopter sans restriction cette manière de voir. Il serait, néanmoins, tout aussi injuste de l'abandonner définitivement. Peut-être nous rapprocherons-nous davantage de la vérité en attribuant les propriétés remarquables des médicaments de la goutte, non pas à une cause exclusive, mais à l'harmonieux concours de plusieurs d'entre elles.

B. — **L'action primaire de l'atophan et de l'acide salicylique consiste à accroître la production d'acide urique.**

Une accélération de la production d'acide urique, telle est la cause primordiale de sa surprenante ascension lors de l'administration d'acide salicylique ou d'atophan. Conception hostile à la précédente, mise au jour et ardemment défendue par Nicolaïer et Dohrn (278) auxquels se rallient de nombreux chercheurs. Multiples sont les modalités de cette doctrine. Il nous faut donc les passer successivement en revue, en retenant ce qu'elles apportent de fructueux, en mettant en garde contre ce qu'elles peuvent renfermer de défectueux.

1° DESTRUCTION ACCRUE DE SUBSTANCES NUCLÉINIQUES. (Nicolaïer et Dohrn, 279).

Ne pourrait-on imaginer une attraction de l'atophan et de l'acide salicylique pour les substances nucléiniques d'où, par des dégradations toujours plus poussées, ils feraient jaillir l'acide urique ? Quels précurseurs invoquer plus spécialement à l'origine de l'apparition supplémentaire de ce corps ?

Tout d'abord, il est bien naturel d'invoquer une usure accrue des leucocytes. Ils contribuent, en effet, dans les conditions normales, pour une bonne part, à la formation des déchets puriques. Il y aurait donc, dans un premier temps, surproduction de globules blancs que, dans un second temps, les médicaments détruiraient, libérant leurs noyaux et ses substances nucléiniques. Ce fut là, pendant longtemps, la seule explication du mode d'action de l'acide salicylique (Bohland, 280 ; Heck, 281 ; Schreiber et Zaudy, 282). Il ne nous est point étranger, en effet, que chez le goutteux comme chez l'homme sain, cette drogue détermine une hyperleucémie dont l'intensité est souvent parallèle à l'excrétion d'acide urique. Si donc, pour l'acide salicylique, la concordance des faits nous apporte la quasi-certitude d'une origine nucléaire sinon exclusive tout au moins partielle de ce déchet, il n'en est plus de même pour l'atophan où la discordance des résultats ne permet pas même d'envisager la présomption d'une pareille éventualité.

Reste alors une autre source possible génératrice d'acide urique : les substances nucléiniques du muscle et tout particulièrement l'hypoxanthine (Nicolaïer et Dohrn, 283). Leur mode d'intervention n'a pas même été effleuré. Peut-on suggérer une activité musculaire accrue, entraînant, de ce fait, une usure plus grande de substances nucléiniques ? L'incertitude d'un parallélisme entre dépenses énergétiques et métabolisme purique rend peu vraisemblable une telle supposition (Mezincesco, 284).

Sans préjuger de l'origine des substances nucléiniques fournissant le supplément d'acide urique, il nous est donné un moyen de contrôler la validité même de la doctrine de leur dégradation exagérée de par l'intervention de l'atophan ou de l'acide salicylique. Si un tel processus existe réellement, l'élévation du taux d'acide urique n'est pas la seule conséquence de la démolition des substances nucléiniques. Simultanément doivent s'élever également le soufre et le phosphore urinaires ; ce que déclare Retzlaff (285).

A vrai dire, le soufre doit être écarté, il ne fait nullement partie de l'acide nucléinique, mais de la matière albuminoïde à laquelle cet acide est intégré ; et rien ne dit qu'il y ait dégradation simultanée de ces deux fractions de la nucléoprotéine.

Quant à la détermination du phosphore, elle n'est justifiée que dans la mesure où l'accroissement d'usure porte sur la totalité de l'acide nucléinique et non pas sur les bases puriques libres. Les dosages rares, il est vrai, établissent la fixité du phosphore. Cette invariabilité met-elle en échec la présente doctrine ? Le problème est trop important pour que de nombreuses tentatives d'explication n'aient été hasardées. Le phosphore, issu de la destruction supplémentaire de substances nucléiniques, serait retenu par l'organisme. C'est fort douteux, puisque lors d'administration simultanée d'atophan et de glycérophosphate à un chien à jeun, on note une montée de P_2O_5 (Biberfeld, 286). On ne saisit pas la raison pour laquelle il y aurait rétention dans un cas et pas dans l'autre. Ne peut-on, par une volte-face hardie, rendre au contraire responsable de cette stabilité du phosphore, une élimination rapide de l'excès supposé de ce corps (Biberfeld, 287) ? Bien plus satisfaisante est l'observation de Retzlaff (288) selon laquelle les variations du taux en phosphore doivent porter sur de si petites quantités qu'elles sont de l'ordre des erreurs expérimentales.

Une fois de plus, aux faits incontestables s'opposent de graves objections de sorte que l'esprit hésite tout aussi bien à admettre l'idée d'une dégradation accrue de substances nucléiniques, pour cause de l'action de l'atophan et de l'acide salicylique, qu'à rejeter une telle explication. Quoi qu'il en soit, le simple bon sens se refuse à accorder une valeur thérapeutique à des drogues qui agiraient en surchargeant l'organisme en acide urique, ce dont souffre précisément le sujet goutteux (Bohland, 289).

2° *MOBILISATION DE DÉPOTS D'ACIDE URIQUE.*

Que l'atophan et l'acide salicylique, doués de la capacité de mobiliser des dépôts tissulaires d'acide urique, provoquent comme conséquence immédiate l'augmentation de ce déchet dans l'urine ; l'initiative d'une telle conception revient tout particu-

lièrement à Griesbach et Samson (290) ; elle séduit également d'autres chercheurs (Wolf, 291 ; Griesbach et Costopanagiotis, 292 ; Furth et Edel, 293 ; Fauvel, 294 ; Starkenstein, 295 ; Bass, 296 ; Deutsch, 297 ; Wiechowski, 298).

Sans doute, la présence de semblables dépôts est-elle indéniable dans la goutte. C'est à l'heure actuelle encore un des symptômes les plus sûrs de cette maladie.

La formation de réserves d'acide urique peut également être très sérieusement prise en considération chez l'animal. Des expériences probantes en font foi : tout d'abord, Folin, Berglund et Derick (299) injectant de l'acide urique à des chiens, des chats, des lapins constatent que leurs reins en accaparent immédiatement une forte quantité ; ne peuvent-ils en capter, en effet, jusqu'à 0,2 p. 100 ? Mais il y a plus, cette capacité d'épargne de l'acide urique ne serait pas l'apanage exclusif des reins, ces organes la partageraient avec le foie. Furth et Edel (300) déterminent chez ce dernier, dans des essais effectués sur des rats, une teneur de 7 p. 100 environ d'acide urique. Or, il suffit d'administrer à ces animaux de l'atophan pour que s'appauvrisse considérablement cette réserve sans jamais toutefois être totalement épuisée ; elle se maintient, en effet, à 1 ou 2 p. 100. Enfin, si l'on pratique la splanchnectomie chez le lapin, on constate, après administration d'atophan, une concentration plus forte d'acide urique dans la veine porte que dans la veine hépatique : c'est donc que l'opération a empêché le médicament de faire appel à l'acide urique du foie (Ri, 301).

Reste donc à démontrer l'évidence de dépôts d'acide urique chez l'homme sain. Les preuves apportées sont les suivantes :

1° Lorsqu'on suspend la médication d'acide salicylique et d'atophan, non seulement on supprime, de ce fait, l'accroissement d'acide urique urinaire, mais on abaisse sa valeur bien au-dessous du niveau endogène normal. Il n'est pas absurde d'attribuer cette chute profonde, sinon à un épuisement complet, du moins à un considérable appauvrissement de réserves d'acide urique mobilisées par ce médicament.

2° Si ces drogues allègent ainsi les tissus de leurs stocks d'acide urique, c'est pour diriger ceux-ci d'abord dans la circulation et les évacuer ultérieurement à l'extérieur par l'intermédiaire des reins. D'un tel transit, la preuve apparaît par l'enrichissement du sang en ce déchet final du métabolisme purique.

Malheureusement ces arguments sont fort contestables. Qu'il nous souvienne que cette rétention compensatrice, fréquemment observée, il est vrai, ne l'était cependant pas invariablement. Bien des faits tendaient à montrer, après la suppression des médicaments, un retour pur et simple de l'acide urique à ses

valeurs antérieures normales. Dans ces conditions, faire appel à des réserves tissulaires de ce corps est parfaitement déplacé.

Sans doute, l'augmentation d'acide urique sanguin permettait de concrétiser l'idée d'un passage de ce corps des tissus dans la circulation mais, ainsi qu'il a déjà été fréquemment dit, rien de moins absolu qu'une telle affirmation ; les constatations inverses sont tout aussi âprement défendues. Même en admettant cette hausse de la concentration sanguine en acide urique, il faudrait pour qu'elle résultât réellement d'une mobilisation de dépôts qu'elle précédât celle observée dans l'urine ; or, ce n'est pas là un cas général (Wolf, 302).

Accepterions-nous, en outre, sans réserve, l'universalité de dépôts d'acide urique chez le sujet sain, le goutteux et l'animal, nous nous heurterions à d'autres objections. En effet, cet épuisement des réserves d'acide urique, leur passage dans le sang, par quels mécanismes s'en acquittent l'atophan et l'acide salicylique ? Par un lavage accru des tissus, répondent Griesbach et Costopanagiotis (303). C'est là un procédé bien peu vraisemblable ; il devrait, en effet, tout naturellement s'accompagner d'une diurèse intense (Starkenstein, 304). Or, si le volume urinaire augmente parfois sous l'influence de l'acide salicylique, il reste parfaitement immuable sous celle de l'atophan. On pourrait cependant tourner la difficulté par le subterfuge suivant : il n'est pas interdit de faire appel à la possibilité de ces drogues de convertir une forme stable et insoluble d'acide urique en une autre instable et soluble. Que ces médicaments favorisent la solubilité de l'acide urique, Yamaguchi (305) en donne des preuves incontestables tant *in vitro* que *in vivo*. Il signale de plus la propriété des alcalis de renforcer cette action dissolvante de l'acide urique et celle des acides de l'inhiber.

Au terme de l'analyse de cette doctrine, nous ne pouvons, pas plus que les autres, la faire nôtre sans critiques. Il semble toutefois que, difficile à accepter chez l'homme sain, elle puisse rendre compte pour une part de l'activité de l'atophan et de l'acide salicylique chez le sujet goutteux et chez l'animal. Il est légitime d'apparenter à cette conception une suggestion de Starkenstein (306) selon laquelle l'atophan mobiliserait des dépôts, non d'acide urique même, mais de précurseurs de ce corps. Ceux-ci seraient transformés en acide urique par oxydation. Point n'est besoin de souligner combien est douteuse une telle supposition.

3° *MODIFICATION DES PROCESSUS D'OXYDATION GÉNÉRATEURS D'ACIDE URIQUE* (Nicolaïer et Dohrn, 307).

Que l'atophan et l'acide salicylique interviennent dans les rouages diastasiques combien délicats qui déclenchent la pro-

duction des déchets puriques, une telle suggestion trouve faveur auprès de nombreux chercheurs. Mais cet accord est bien superficiel, car se creuse entre eux l'abîme des interprétations contradictoires : l'influence des médicaments de la goutte est-elle une stimulation ou une inhibition des processus enzymatiques ?

a) ***L'atophan et l'acide salicylique catalysent la formation diastasique des déchets puriques.*** — Telle serait l'origine de l'augmentation d'excrétion d'acide urique ou d'allantoïne comme conséquence de l'administration de ces médicaments. C'est également à la faveur d'un tel mécanisme que se comprend aisément la libération à partir d'une même quantité de purines exogènes d'un rejet plus grand d'acide urique, lors d'adjonction d'atophan ; et l'explication fournie pour le catabolisme exogène vaut aussi pour l'endogène : si le rendement en acide urique est meilleur, c'est que les drogues ont stimulé les diastases responsables de sa formation. Cette ascension des déchets puriques n'est pas la seule preuve d'une intensification des oxydations; l'accroissement du soufre oxydé urinaire en apporte un argument tout aussi convaincant. Enfin, à ces constatations, peut s'ajouter celle faite *in vitro* par Starkenstein (308) : perfusant un foie isolé en survie, tantôt avec une solution saline seule, tantôt additionnée d'atophan, il enregistre dans ce second cas une ascension d'acide urique aux dépens des substances puriques.

Il n'est malheureusement aucune des constatations sur lesquelles se base cette conception d'une stimulation diastasique auxquelles ne se heurtent des constatations diamétralement opposées. Ces nouvelles preuves donnent donc naissance à une doctrine entièrement inverse de la précédente.

b) ***L'atophan et l'acide salicylique inhibent la formation diastasique des déchets puriques.*** — Ralentissement dans les oxydations ? Quoi de plus convaincant que cette chute si considérable d'excrétion d'allantoïne signalée si fréquemment par Starskenstein (309) chez l'animal ? Quoi de plus démonstratif que cette augmentation des bases puriques observée chez l'homme, comme chez l'animal, dans le catabolisme endogène comme dans l'exogène ? C'est là une action si caractéristique des médicaments de la goutte qu'elle persiste même *in vitro ;* Rosenberg (310) par perfusion d'un foie avec l'atophan ne renouvelle-t-il pas les constatations précédentes ? Veut-on d'autres preuves encore ? La montée du soufre neutre (Skiorczewski, 311), provenant essentiellement de l'urochrome et des acides oxyprotéiques, rend compte aussi nettement que les faits précédents, d'une profonde inertie de l'organisme à mener à bien la dégradation complète des substances nucléiniques. Enfin, l'urée augmenterait tandis que diminuerait l'acide urique. C'est sur ce dernier argument

tout spécialement que Skiorczewski (312) et Schittenhelm et Ullmann (313) construisent leur hypothèse selon laquelle l'atophan empêcherait l'oxydation normale d'une partie d'acide urique vers l'urée.

Sans doute, nous l'avons vu, cette hausse d'urée est contestée ; sans doute, il est classiquement reconnu que le métabolisme purique se traduit par la somme des trois déchets suivants : acide urique + bases puriques + allantoïne. Néanmoins, la suggestion des auteurs précédents méritent considération, et voici pourquoi :

Si l'on fait absorber à l'homme soit de l'acide nucléinique, soit des purines libres, on ne retrouve pas dans la somme « N allantoïne + N bases puriques + N acide urique », le total de l'azote administré. Ce déficit est-il le fait d'une action bactérienne intestinale dérobant une fraction de cet azote ou ne peut-on l'attribuer à une dégradation plus poussée des substances puriques, notamment jusqu'à l'urée ?

Cette dernière supposition n'a rien d'exagérée, Mourot (314) montrant que, chez le Lapin, contrairement à l'idée classique, l'allantoïne n'est pas le terme ultime du catabolisme purique ; ce produit peut évoluer en acide allantoïque et même en urée. Par conséquent, l'idée d'un ralentissement d'oxydation chez l'homme, inhibant l'évolution normale d'une fraction d'acide urique vers l'urée, tout en demandant à être confirmée, ne peut être rejeté *a priori*.

En définitive, plus que tout autre doctrine, celle qui fait appel à l'intervention des médicaments de la goutte sur les processus d'oxydation formateurs de déchets puriques, nous met devant une telle accumulation de faits contradictoires que toute tentative de conclusion à son égard est vaine.

Quoi qu'il en soit de l'interprétation de la présente hypothèse, inhibition ou stimulation des processus enzymatiques, ne peut-on penser que, dans le rôle des médicaments de la goutte sur le métabolisme purique, intervient une réactivité particulière du foie ? Cet organe, on le sait, en effet, est un agent exécutant du catabolisme purique. Chrometzka (315) en fournit une importante démonstration : si, chez le chien, on provoque une cirrhose par des injections intraveineuses réitérées d'encre de chine pendant une période très longue, on observe une chute très marquée du rapport $\frac{\text{allantoïne}}{\text{acide urique}}$. L'excrétion d'acide urique atteint une telle importance que des cristaux se déposent dans l'urine conservée.

Or, si l'acide salicylique paraît sans action sur le foie (Testoni, 316), les faits cliniques et expérimentaux témoignent du contraire en ce qui concerne l'atophan. Que ce dernier active la sécrétion biliaire, nombreux en sont les témoignages (Brugsch et

Horsters, 317 ; Franke, 318 ; Kurti, 319). L'atophan ne ferait pas que stimuler fonctionnellement le foie, il en altérerait la morphologie avec production de lésions et de nécroses. Toutefois, plusieurs auteurs invitent à la prudence quant à l'acceptation d'un rôle quelconque joué par l'atophan sur le foie (Lehman et Hanzlik, 320 ; Radwin et Lederer, 321). Nous pouvons donc, sinon acquérir la certitude, tout au moins la présomption d'un lien entre atophan, foie et métabolisme purique.

C. — Rôle du système nerveux.

Toutes les doctrines précédentes paraissent avoir négligé un facteur qui peut cependant jouer un rôle de premier plan dans la compréhension du mode d'action des médicaments de la goutte, c'est le système nerveux. Que l'excrétion d'acide urique ou d'allantoïne soit sensible à une excitation nerveuse, plusieurs constatations semblent en faire foi :

1° De même que Claude Bernard, par une piqûre au niveau du quatrième ventricule, fait apparaître du glucose dans l'urine, de même Michaëlis (322), par cette même piqûre, déclenche chez le lapin une excrétion accrue d'allantoïne.

2° Sans recourir à ces interventions directes, une stimulation du système nerveux sympathique par l'adrénaline provoque, chez le Lapin également, une hausse d'allantoïne dans l'urine (Harpuder, 323), hausse qui est inhibée par la section des splanchniques (Dresel et Ulmann, 324). Chez le Chien, Pohl (325) trouve, par ce même moyen toujours, une augmentation d'excrétion d'acide urique et parfois seulement d'allantoïne. Enfin, que l'on administre à l'homme de l'ergotamine, paralysant le sympathique, la conséquence en est un abaissement net et considérable d'acide urique urinaire (Harpuder, 326).

Non seulement ces faits nous fournissent des preuves attrayantes d'une intervention du système nerveux dans le mécanisme de l'uricosurie, mais il semble que les données précédentes nous permettent de pénétrer davantage même dans l'intimité de cette intervention. Ne peut-on suggérer, en effet, que l'excrétion d'allantoïne chez l'animal, d'acide urique chez l'homme, est sous la dépendance du système nerveux sympathique, puisque sa section ou sa paralysie annihile ses propriétés ?

Si séduisants que soient ces faits, ils n'en sont pas moins sujets au doute et à la contradiction. Tout d'abord, en effet, d'autres résultats s'opposent aux précédents. Ce sont ceux où l'atropine, paralysant du parasympathique, inhibe néanmoins l'action de l'atophan (Abl, 327), tandis que, en revanche, la caféine et la théobromine, pourtant antagonistes de l'adrénaline, provoquent chez le lapin une montée d'excrétion d'allantoïne (Dresel et

Ullmann, 328). Mais il y a plus grave, Kayser et Establier y Costa (329) mettent en doute l'idée même d'une régulation nerveuse du métabolisme purique. Reproduisant l'expérience de Michaëlis, ces auteurs constatent un parallélisme entre polyurie et hyperallantoïnurie. Ne sont responsables d'une telle ascension du volume urinaire ni l'allantoïne, ni un produit intermédiaire du métabolisme purique. Bien au contraire, toute polyurie, quelle que soit son origine, a pour conséquence l'hyperallantoïnurie. Et ce n'est point là une constatation isolée. Schroeder (330) ne refuse-t-il pas à l'atophan toute capacité d'excrétion d'acide urique et d'allantoïne endogènes chez l'animal, n'accordant cette propriété qu'à la théophylline et à la caféine qui justement sont diurétiques ? Cette même explication ne peut-elle s'appliquer à l'expérience citée ci-dessus de Dresel et Ullmann (331) ? Rappelons toutefois que Rockwood et van Epps (332), par une administration massive de chocolat, apportant de la théobromine, ne signale aucun accroissement du rejet d'acide urique. Enfin, joignons aux vues de Kayser et de Schroeder, celle de Moraczewski et ses collaborateurs (333) selon laquelle tout empêchement à la diurèse crée un état goutteux de l'organisme.

De tout ce qui précède se dégage donc l'avertissement de n'accueillir une intervention du système nerveux dans le métabolisme purique qu'avec une extrême prudence. Toutefois, il ne convient pas davantage de rejeter une telle suggestion, d'autant plus que, tout spécialement dans le cas de l'atophan, nous avons toujours constaté son inaptitude totale à modifier le volume urinaire.

Toutes ces réserves étant faites, précisons, grâce aux recherches remarquablement conduites de Grabfield, Prescott et Swan (334) et de Grabfield et Gray (335), l'influence possible des médicaments de la goutte sur le système nerveux. Dans une première étape, les auteurs effectuent l'opération, combien délicate, d'éliminer des reins les filets sympathiques et parasympathiques, l'animal expérimenté étant le chien. Les résultats identiques pour l'atophan et l'acide salicylique sont les suivants : avant comme après l'opération, ces médicaments engendrent une hausse d'excrétion d'allantoïne, en revanche, il n'en est plus de même pour l'acide urique ; après l'opération, on assiste sous l'influence des drogues à une curieuse et considérable inversion d'action, la concentration d'acide urique diminue dans l'urine.

Une seconde modalité consiste, pour tenter de définir la nature des fibres nerveuses contrôlant le métabolisme purique, non plus à les éliminer par dissection, mais à paralyser tour à tour les filets sympathiques ou parasympathiques et à enregistrer soigneusement les conséquences de ces opérations : inhibe-t-on le système nerveux sympathique au moyen d'ergotamine, on anéantit, de ce fait, l'action habituelle de l'atophan sur l'augmentation

d'allantoïne ; paralyse-t-on le parasympathique, grâce à l'atropine, l'atophan, avant comme après, conserve sa propriété d'accroître l'acide urique urinaire mais perd celle d'élever l'allantoïne.

La conclusion de ces investigations est aisée à tirer : tandis que l'excrétion d'allantoïne est à la fois sous la dépendance du système nerveux sympathique et parasympathique, celle de l'acide urique semble un effet des seules fibres sympathiques. Les démonstrations de Grabfield et de ses collaborateurs mettent donc bien en lumière une stimulation, par les médicaments de la goutte, des éléments nerveux contrôlant le métabolisme purique. Un tel mode d'action retire, de ce fait, toute spécificité à ces drogues, puisque, nous l'avons vu, d'autres substances déclenchent de semblables résultats. Si, véritablement, l'atophan et l'acide salicylique influencent le système nerveux, l'interprétation de leur mécanisme n'en est pas simplifiée pour cela : excitation rénale, exagération de la production d'acide urique, toutes les conceptions précédentes entrent ici encore en compétition.

D. — Rôle de facteurs divers.

En dehors de l'intervention possible du foie et du système nerveux, ne peut-on expliquer en partie le mécanisme des médicaments de la goutte par leur influence sur d'autres facteurs ? Nous ne ferons qu'esquisser ces questions, car c'est à peine si quelques remarques ébauchées nous permettent de les soulever. C'est ainsi que Harpuder (336), dans un cas de goutte où l'atophan est sans action sur l'acide urique, réussit à provoquer son accroissement coutumier par adjonction de thyroïdine. Ne nous hâtons pas d'en conclure un contrôle de cette hormone sur le métabolisme purique : nous nous heurterions aux faits négatifs apportés par Terroine et Bonnet (337). D'un autre côté, Abl (338) attribue, en partie, l'influence de l'atophan sur l'ascension de l'acide urique à l'hyperémie que provoquerait ce médicament. Ullmann (339) ne signale-t-il pas en effet une chute de pression artérielle chez le lapin à la suite d'administration de l'atophan ? L'antagonisme de SO_4Ba ou des sels de calcium vis-à-vis de l'atophan s'expliquerait justement par leur action vasoconstrictrice (Abl, 340).

***

Si, arrivée au terme de cette longue étude, nous faisons le bilan de nos acquisitions dans la connaissance des mécanismes mis en jeu par l'atophan et l'acide salicylique, la déception est

grande. Ce n'est point que fassent défaut les explications. Elles foisonnent, comme nous l'avons vu, mais leur abondance même est l'indice le plus sûr de notre ignorance et de notre incertitude. Ce n'est point que chaque doctrine séparément ne soit attrayante, mais toujours trop d'objections en sapent les assises. Peut-être, comme nous le suggérions au début de cette analyse, se rapprochera-t-on plus de la vérité si, au lieu d'élever entre les différentes conceptions des barrières infranchissables, comme l'ont fait jusqu'ici leurs interprètes, on réunit au contraire ce que chacune apporte de certain, pour aboutir à une doctrine plus complexe, mais riche d'intérêt et de sécurité.

DEUXIÈME PARTIE.

Recherches personnelles.

CHAPITRE PREMIER.

Objet du travail.

A. — Critique d'ensemble des précédentes recherches.

Des innombrables travaux étudiant le mode d'action des deux principaux médicaments de la goutte, acide salicylique et atophan, rien de net ne se dégage. De nombreuses causes peuvent expliquer cette décevante constatation : multiples contradictions dans les faits, recherches insuffisamment poussées dans certaines parties de l'expérimentation, régimes alimentaires défavorables.

Désaccords quant aux faits eux-mêmes ? en voici des exemples : Oui ou non, la suppression de ces drogues entraîne-t-elle une rétention compensatrice d'acide urique ? Oui ou non, leur administration comporte-t-elle une chute ou une hausse du taux d'acide urique sanguin ? Or, ce ne sont pas là chicanes de détails. Car c'est sur la négation ou l'affirmation de semblables faits que s'élabore telle ou telle théorie explicative.

En effet, une baisse compensatrice d'acide urique, une augmentation de sa concentration sanguine, voilà autant d'arguments à l'appui d'une mobilisation primaire de dépôts d'acide urique ; admettons, en revanche, une disparition d'acide urique sanguin, une élimination purique exogène rapide et totale, voilà qui vient renforcer l'idée d'une action directement et purement rénale.

Oui ou non, enregistre-t-on une chute de l'excrétion de l'allantoïne chez l'animal ? La nature de la réponse confirmera ou infirmera l'hypothèse d'une stimulation du métabolisme purique. Les controverses au sujet des déterminations des bases puriques, de l'azote total, de l'urée, chez l'animal, foisonnent. Les mesures sont entièrement à réviser.

Outre l'opposition des faits, on note des lacunes dans l'expérimentation. C'est ainsi que, d'une façon générale, l'étude de l'acide salicylique a été beaucoup moins approfondie que celle de l'atophan ; plus particulièrement en ce qui concerne l'expéri-

mentation sur animaux qui est très pauvre et mérite d'être enrichie.

La diversité des régimes alimentaires enfin contribue à jeter le trouble dans des résultats déjà difficiles à apprécier.

De ce chaos confus de faits adverses se dégagent trois hypothèses du mode d'action des médicaments de la goutte. Ce sont les suivantes : Action excito-secrétoire sur l'acide urique, encore faudrait-il trancher si elle s'exerce directement sur les reins ou par l'intermédiaire du système sympathique ; action sur la production de l'acide urique ; action sur la destruction de l'acide urique.

Ces trois hypothèses ne s'excluent pas forcément l'une l'autre. Il n'est pas absurde d'imaginer une intervention simultanée de l'un ou l'autre de ces mécanismes ou des trois à la fois.

B. — Raisons qui imposent la reprise des recherches.

Mais les études antérieures ne nous permettent pas de dégager avec certitude le crédit qu'il convient d'accorder à ces mécanismes. Il faut donc reprendre ces études sur de nouvelles bases.

1° *UTILISER L'ANIMAL ET NON PLUS L'HOMME POUR L'EXPÉRIMENTATION.*

La plupart des expériences ont été faites sur l'homme. Dans ces conditions, qu'il y ait une action physique de solubilisation de l'acide urique, une action rénale liée à celle du métabolisme de l'eau et à l'activité du système nerveux, une action sur le métabolisme des corps puriques ; l'intervention de l'acide salicylique ou de l'atophan se traduira toujours de la même manière, par une fluctuation du taux d'excrétion de l'acide urique.

Par conséquent, un premier motif de reprendre l'étude, c'est de changer l'espèce animale et d'utiliser non plus l'homme, mais les mammifères autres que lui ou les anthropoïdes. Chez ces mammifères, le terme ultime du métabolisme des substances nucléiniques n'est plus l'acide urique, mais un produit d'oxydation de cet acide, l'allantoïne. Si, chimiquement, ce corps ne peut être rangé dans la famille des purines, car il n'en possède plus la structure caractéristique, physiologiquement on peut l'y rattacher puisqu'il provient directement de l'attaque de l'acide urique.

L'intérêt de l'allantoïne, pour l'étude que nous voulons entreprendre, c'est que, n'étant plus soumise aux mêmes conditions physiques que l'acide urique, notamment en ce qui concerne la solubilité, la diffusion, la possibilité de transformation d'une

forme instable en une forme stable, le rôle de l'acide salicylique ou de l'atophan ne se traduira plus par un résultat uniforme comme chez l'homme. Il sera, au contraire, possible de mettre en évidence : soit une action de solubilisation ou de diffusion, soit une action purement rénale d'excrétion, soit une intervention dans la production ou la destruction des corps puriques. En effet, tandis que les deux premières actions se traduiraient par une modification de l'excrétion tantôt de l'acide urique et tantôt des bases puriques, la dernière aurait pour conséquence une modification des proportions de l'allantoïne et des corps puriques à la production totale des déchets puriques.

Nous pourrons également savoir — question longuement débattue, jamais résolue — s'il y a différence ou similitude d'action entre l'acide salicylique et l'atophan.

Un sujet d'expérience spécialement intéressant dans un travail du genre de celui que nous tentons, aurait été le dogue de Dalmatie, s'il nous avait été possible de poursuivre les essais sur lui. Cet animal se place, en effet, par la nature de ses déchets puriques, entre l'homme et les autres mammifères, excrétant un tiers d'allantoïne et deux tiers d'acide urique. A vrai dire, il n'y a ici qu'une exagération quantitative d'un fait que l'on retrouve chez l'homme et les mammifères ; les barrières entre eux, quant au catabolisme purique, ne sont pas infranchissables, puisqu'on trouve des traces d'allantoïne chez le premier et d'acide urique chez les seconds.

2° *UTILISER LE RÉGIME ALIMENTAIRE CONVENABLE.*

Une seconde raison de reprendre l'étude tient à ce que les régimes employés durant les expériences, ou n'ont pas été définis ou ne conviennent pas. Or, de la nature de ces régimes dépend, comme nous allons le montrer, la signification des résultats expérimentaux.

Soit, par exemple, les deux procédés les plus couramment employés, l'inanition totale ou la soumission à un régime alimentaire plus ou moins riche en protéines. L'un et l'autre de ces procédés, ou laissent inaperçues ou faussent les modifications que peuvent produire, sur le métabolisme azoté, ce que nous voulons justement étudier, les agents les plus variés : médicaments, hormones, corps oxydants et réducteurs, etc. Et ceci pour les raisons suivantes :

a) ***La grandeur de la dépense azotée n'est pas définie.*** — En effet : le sujet est-il à jeun ? La grandeur de la dépense azotée dépend essentiellement de la part que prennent les substances azotées, issues de la fonte tissulaire, à la couverture de la dépense énergétique. Or, cette participation des substances pro-

téiques à la satisfaction des besoins non spécifiques peut varier en grandeur d'un sujet à l'autre. Le sujet est-il soumis à une alimentation plus ou moins riche en matières protéiques ? La grandeur de la dépense azotée dépend de la quantité d'aliments ingérés, suivant la loi de l'équilibre azoté. Or, ces quantités ingérées peuvent ici encore varier grandement d'un sujet à l'autre.

Ainsi, la base même qui doit servir à l'étude du métabolisme azoté, à savoir la grandeur de la dépense azotée, est totalement instable, soumise aux caprices de l'auteur.

b) ***La grandeur de la dépense azotée est trop élevée pour laisser voir les modifications qui peuvent s'opérer.*** — Mais il y a plus, car même si cette dépense était maintenue qualitativement fixe, en se plaçant, par exemple, autant que possible, toujours dans les mêmes conditions de jeûne ou d'alimentation protéique, cela ne serait pas suffisant pour faire apparaître l'influence possible des facteurs les plus divers sur la grandeur de la dépense azotée globale. Et voici pourquoi :

Si le sujet est à jeun le surplus des dépenses azotées qu'entraîne cet état est infiniment grand par rapport aux besoins azotés spécifiques ; ne va-t-il pas, en effet, jusqu'à décupler chez le lapin soumis à l'inanition ? (Boy, 341).

Si le sujet est nourri de substances protéiques, celles-ci sont en quantité telle qu'elles peuvent couvrir à elles seules le besoin spécifique d'azote. L'organisme ayant beaucoup plus qu'il ne lui faut, pour réparer l'usure, la loi de l'équilibre azoté continue à jouer, c'est-à-dire que l'on observe toujours l'égalité des recettes et des dépenses.

Ainsi, dans ces deux cas, la grandeur de la dépense azotée contingente dépasse de beaucoup le besoin spécifique d'azote. Or, s'il existe des facteurs influençant la grandeur de la dépense, ils ne peuvent atteindre que les causes constantes, spécifiques, de cette dépense, et non celles contingentes, momentanées, variables, qui viennent l'augmenter ; mais comment une telle influence, soit tendant à diminuer l'usure spécifique, soit tendant à l'augmenter, pourrait-elle être mise en évidence puisque cette dépense spécifique, petite, est masquée par la grandeur des dépenses contingentes ? « Ainsi, qu'il s'agisse de l'inanition ou de l'alimenta-
« tion protéique, toute modification de l'usure spécifique sera sub-
« mergée par la grandeur des dépenses contingentes et la mesu-
« re des déchets azotés n'en laissera rien paraître » (Terroine, 342).

c) ***Les variations possibles des divers éléments du métabolisme azoté global sont masquées par la prépondérance de l'urée.*** — Mais il y a d'autres motifs d'éviter l'emploi du jeûne ou d'une alimentation protéique. Ils apparaissent lorsque nous voulons,

non plus étudier la grandeur du catabolisme azoté global, mais détailler plus finement son allure.

Il est, en effet, la somme des trois catabolismes suivants :

— catabolisme protidique qui se traduit par la somme « N urée + N aminé + N de NH_3 ;

— Catabolisme purique qui se traduit par la somme « N allantoïne + N acide urique + N bases puriques », avec prédominance du second chez l'homme et les anthropoïdes et du premier chez les autres mammifères ;

— Enfin, les termes ultimes d'opérations distinctes mais encore obscures se traduisant par les déchets suivants : créatinine et créatine.

D'expériences faites sur des animaux, Rat, Chien, Porc, il ressort que, soit à l'inanition (Boy, 343), soit dans l'alimentation protéique (Terroine et Boy, 344), il y a une prédominance presque exclusive du catabolisme protéique sur les deux autres. En effet, dans le premier cas, on enregistre une somme « N urée + N aminé + N de NH_3 » égale à 90 p. 100 de l'élévation azotée totale pour cause de jeûne et, dans le second cas, cette même somme représente 96 à 98 p. 100 de la dépense azotée totale.

Dans les deux cas, l'urée est l'élément prépondérant. « Dans « ces conditions, la proportion d'urée est telle qu'elle submerge « tous les autres composés et s'oppose à ce qu'on voie avec net- « teté les modifications qu'ils peuvent subir. Cette surabondance « masque les traits essentiels des opérations intimes que nous « voulons précisément connaître » (Terroine, 345).

d) ***La synthèse des corps puriques et de la créatine aux dépens des protéines masque la participation réelle de ces corps au catabolisme global.*** — Réussirions-nous même à caractériser dans le jeûne ou dans l'alimentation protéique la petite part de déchets puriques et créatiniques qu'englobe la dépense azotée totale, ceci signifierait-il que nous avons réellement saisi la grandeur du catabolisme purique ou de ces processus encore peu connus aboutissant au rejet des corps créatiniques ? Il n'en est rien.

En ce qui concerne les déchets puriques, les observations de ces dernières années montrent d'une manière irréfutable qu'ils peuvent se former aux dépens de substances azotées autres que les purines. Les constatations les plus caractéristiques sont les suivantes :

1. On prend un animal jeune, en période de croissance impétueuse — un porc gagnant un kilogramme par jour environ — et après l'avoir soumis à un régime glucidique strict, on substitue progressivement aux glucides des quantités croissantes de protéines ; on exalte ainsi, par échelons successifs, son catabolisme

protéique et l'on constate que la grandeur de l'excrétion du type purique croît parallèlement à celle de l'azote total (Terroine, Giaja et Bayle, 346).

2. Si on soumet des animaux jusqu'à ce que mort s'ensuive, soit au jeûne complet, soit à une inanition limitée aux seules protéines, les besoins énergétiques, minéraux, vitaminiques étant satisfaits, on constate que la somme des composés puriques, allantoïne comprise, rejetés par eux au cours de leur survie et présents dans l'organisme au moment de leur mort, exprime une valeur beaucoup plus élevée que la quantité des mêmes produits renfermés par eux au début de leur inanition, quantité évaluée grâce à l'analyse de nombreux témoins de même poids (Terroine et Mourot, 347).

3. Si, sur des animaux placés à un régime glucidique strict, on établit le rapport « N purique + N acide urique + N allantoïne/N total » on constate qu'il est toujours beaucoup plus élevé dans l'urine que dans l'organisme total des sujets de même espèce (Terroine, Champagne et Mourot, 348).

Ainsi, par cette synthèse des déchets puriques aux dépens des débris protéiques et, parmi ces derniers, probablement de l'histidine surtout, se trouve faussée l'évaluation du catabolisme purique. En fait, le catabolisme réel des purines n'est que le cinquième du caatabolisme apparent.

En ce qui concerne la créatine, on a pu également montrer, par les mêmes procédés, sa formation aux dépens de certains maillons détachés des protéines.

En définitive, les régimes qui ont été jusqu'ici les seuls utilisés sont totalement impropres à traduire les modifications réelles, qualitatives ou quantitatives, que peuvent provoquer sur le métabolisme azoté des médicaments de la goutte tels que l'acide salicylique ou l'atophan.

e) ***Nécessité d'opérer au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique.*** — Il est donc nécessaire, pour retirer de semblables études des résultats fructueux et valables : d'une part, d'opérer dans des conditions expérimentales fixes, stables, de façon qu'il y ait toujours une base de comparaison entre les travaux des différents auteurs ; d'autre part, de choisir cette base de telle sorte que la grandeur de la dépense azotée ne soit plus soumise à des causes contingentes et variables, mais traduise le besoin intime, réel, spécifique, de l'organisme en azote.

Il faut, par conséquent, opérer sur des animaux placés au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique. Ce n'est qu'ensuite, et par comparaison avec ce dernier régime, que l'on pourra rechercher ce qu'il advient lors d'administration d'une ration alimentaire renfermant des protéines.

Au total :

— *Placer des animaux au niveau minimum de leur dépense azotée endogène spécifique par un régime approprié en nature et en quantité ;*

— *Leur administrer alors les médicaments les plus utilisés dans le traitement de la goutte — acide salicylique, atophan — tout en continuant à leur donner une ration couvrant toute la dépense énergétique mais n'apportant pas de protéines ; ceci afin de voir si l'usage de ces médicaments entraîne des modifications :*

— de la grandeur de la dépense azotée totale ;

— de la répartition des divers éléments (protides, composés puriques, créatine, créatinine) de cette dépense ;

— des caractères du métabolisme protidique et du métabolisme purique ;

— *Rechercher si, lors d'administration d'un régime protéique, on peut encore dépister des influences des mêmes médicaments sur le métabolisme azoté ;*

— *Essayer, grâce aux données acquises, de dégager le mode d'action des médicaments de la goutte sur le métabolisme azoté en général et plus spécialement sur le pivot des phénomènes de la maladie, l'acide urique ;*

Tel est l'objet du présent travail.

CHAPITRE II.

Technique.

La technique consiste avant tout à placer les animaux à expérimenter au niveau de la dépense azotée endogène spécifique. Il importe donc de bien préciser le sens et les caractères de cette dépense ainsi que les moyens d'aboutir à la restriction de la consommation azotée à son niveau minimum.

A. — Signification et caractères de la dépense azotée endogène spécifique.

1° *LA DÉPENSE AZOTÉE ENDOGÈNE SPÉCIFIQUE TRADUIT LE BESOIN AZOTÉ RÉEL DE L'ORGANISME.*

La loi de l'équilibre azoté, à savoir, répétons-le, qu'à tout apport extérieur suffisant de matières protéiques, on observe l'égalité des recettes et des dépenses, a cependant des limites. Si, en effet, elle était absolument générale, lors de l'inanition protéique on ne devrait enregistrer aucune dépense azotée puisqu'il n'y a eu aucun gain. Mais ceci signifierait que la vie se poursuit sans usure. Et cela est faux : « Les tissus se dégradent, les cellules fonctionnent et meurent », c'est ce que concrétisent des phénomènes variés tels que la chute des poils et des plumes, la desquamation de l'épithélium cutané et de la muqueuse intestinale, le rejet des sucs digestifs, la destruction des globules, le besoin d'hormones.

C'est cette usure de l'organisme que traduit, lors de l'inanition protéique, l'excrétion azotée. Cette dernière possède alors des caractères remarquables : Elle est nécessaire, se produisant quel que soit le type d'alimentation ingérée ; elle est constante pour une espèce donnée ; elle est spécifique n'étant compensée que par une quantité équivalente d'azote. A cette dépense, témoignant d'un besoin « inéluctable et impérieux » d'azote, on a donné le nom de *dépense azotée endogène spécifique,* autrement dit D.A.E.S., abréviation que nous emploierons désormais.

2° *CONDITIONS INDISPENSABLES A REMPLIR POUR ATTEINDRE LE NIVEAU MINIMUM DE LA D.A.E.S.*

Pour atteindre ainsi le besoin azoté intime de l'organisme il est nécessaire, cela se comprend aisément, d'éliminer toutes les causes contingentes qui peuvent provoquer une consommation passagère d'azote. Il faudra donc, en particulier, placer le sujet à l'abri de toute dépense énergétique superflue — thermogénèse ou travail — c'est-à-dire l'amener au niveau du métabolisme de base.

3° *VALEUR DE LA D.A.E.S. ET LOI LA RÉGISSANT.*

Dans ces conditions, la grandeur de la D.A.E.S. est régie par la loi de Terroine-Sorg-Matter, loi dont la validité a été confirmée par Smuts : « Dans toute la série des Homéothermes, la dépense azotée minima par unité de poids est rigoureusement proportionnelle à l'intensité minima de la dépense énergétique ». Cette grandeur est non seulement « fixe, précise, mais encore rationnelle, liée au fonctionnement intime de l'organisme » (**349**).

Quelle est sa valeur globale ? Chez un homme de 70 kg., elle oscille entre 2 g.,5 et 3 g. par jour, ce qui représente la 775e partie de son capital azoté. Contraste saisissant entre la médiocrité quantitative de cette valeur et son importance fondamentale dans toute étude minutieuse des phénomènes les plus intimes de l'organisme !

On conçoit que cette dépense si faible d'azote passe donc absolument inaperçue, soit lors de l'inanition totale, soit lors de l'alimentation protéique, masquée qu'elle est, dans ces deux cas, par des valeurs d'excrétion azotée bien supérieures ; c'est ce qui rend invisible, dans de telles conditions, l'influence d'un agent quelconque sur la grandeur de la D.A.E.S.

4° *L'UTILISATION DU NIVEAU DE LA D.A.E.S. DONNE SEULE DES RÉSULTATS FRUCTUEUX.*

Nombreux sont les exemples qui illustrent cette affirmation. Que ce soit dans le domaine pharmacologique, hormonal ou dans toute autre étude de facteurs agissant sur le métabolisme azoté, la vérité jaillit d'un chaos inoui de recherches contradictoires du jour où, abandonnant les bases mouvantes du catabolisme exogène, les auteurs ont assis leurs investigations sur les bases stables, logiques et réellement physiologiques de la D.A.E.S.

Pour être renseigné sur le catabolisme d'un sujet, il ne suffit pas d'en connaître la grandeur totale ; il faut pénétrer plus intimement dans les rouages de ce catabolisme et ceci en deux étapes.

5° *PARTICIPATION DES TROIS TYPES ESSENTIELS DU CATABOLISME A LA D.A.E.S.*

Tout d'abord, il convient de rechercher, comme nous l'avons déjà indiqué dans notre premier chapitre, la participation de chacun des catabolismes distincts — protidique, purique, créatinique — au processus d'ensemble.

Il est suggestif de comparer le degré d'importance de ces différents groupes dans les catabolismes endogène et exogène : tandis que dans le premier la destruction protéique était l'élément prépondérant, ce qui par sa grandeur même masquait l'évolution possible des autres processus, il est loin d'en être ainsi dans la D.A.E.S. La créatine, d'autre part, tombe à zéro au niveau de la D.A.E.S. ; ceci traduit bien sa nature de déchet caractéristique du métabolisme contingent. Enfin, la créatinine apparaît absolument indépendante du taux de l'azote total.

Ce qu'il importe donc de retenir de cette confrontation de l'allure des trois catabolismes dans les différents régimes, c'est tout particulièrement que, au niveau de la D.A.E.S., l'un des processus n'éclipse pas l'autre et que, par conséquent, toute influence d'un facteur quelconque sur l'un d'entre eux pourra nettement être mis en évidence.

6° *LA RÉPARTITION DES EXCRETA A L'INTÉRIEUR DE CHAQUE TYPE DE CATABOLISME.*

La seconde étape d'une analyse fine et détaillée du catabolisme azoté consiste à caractériser certains indices qui visent notamment à déterminer, à l'intérieur de chaque type de métabolisme, la proportion relative des excreta. La connaissance et l'étude des variations de ces valeurs peuvent fournir des indications précieuses tant aux physiologistes qu'aux médecins.

Ces indices sont les suivants :

a) ***Le coefficient d'oxydation protidique.*** — Le premier de ces indices traduit le degré d'aptitude de l'organisme à former de l'urée, terme ultime de la dégradation protidique. C'est le *coefficient d'oxydation protidique* où n'interviennent que des substances provenant sans aucun doute de la dégradation des protides. Il s'exprime comme suit :

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N urée} + \text{N de } NH_3 + \text{N de } NH_2} \times 100$$

Plusieurs remarques s'imposent : NH_3 provient d'acides aminés ; il contient une partie de l'azote qui a échappé à la transformation en urée avant d'arriver au rein ; il intervient dans le coefficient une quantité d'urée, très médiocre, d'origine pyrimidi-

que ; l'azote indéterminé renferme très vraisemblablement une proportion élevée de substances uréifiables ; quand la certitude de ce dernier fait sera assurée, l'azote indéterminé devra donc participer au dénominateur du coefficient d'oxydation protidique, ce qui n'entraînera, du reste, qu'une correction très médiocre.

b) ***Le coefficient d'ammoniurie.*** Le second des indices relatifs au catabolisme protéique traduit la capacité d'excrétion de NH_3 par l'organisme. Quoi qu'il n'y ait pas de parallélisme entre l'ammoniurie et l'acidose, cette grandeur est néanmoins intéressante à connaître. C'est l'indice d'ammoniurie. Il se calcule en ne faisant intervenir que des substances génératrices de NH_3. Il est défini par l'expression suivante :

$$\frac{\text{N de } NH_3}{\text{N urée} + \text{N de } NH_3 + \text{N de } NH_2} \times 100$$

Si l'on acquiert la certitude définitive que l'urée n'est pour rien dans la production de NH_3 urinaire, le coefficient se simplifiera et deviendra :

$$\frac{\text{N de } NH_3}{\text{N de } NH_2 + \text{N de } NH_3} \times 100$$

c) ***Le coefficient d'oxydation purique.*** Cet indice caractérise le degré d'aptitude de l'organisme à transformer les déchets puriques en leur terme ultime, l'allantoïne ; ceci chez l'animal. Il s'exprime de la façon suivante :

$$\frac{\text{N allantoïne}}{\text{N allantoïne} + \text{N acide urique} + \text{N bases puriques}} \times 100$$

Ces trois indices ne sont pas uniformes pour les différentes espèces animales, mais soulignent au contraire des variétés de comportement intéressantes quand on passe des unes aux autres. Ils ne sont pas davantage identiques pour les différents régimes alimentaires. C'est ainsi qu'en ce qui concerne les protéines, la capacité d'oxydation est toujours plus intense dans le catabolisme exogène ou l'inanition qu'au jeûne protéique.

En définitive, nous ne serons parfaitement renseignés sur tous les rouages du catabolisme azoté qu'après avoir mis le sujet au niveau minimum de la D.A.E.S. et déterminé les valeurs suivantes :

1. grandeur de la D.A.E.S. ;
2. participation des trois métabolismes à cette grandeur globale, à savoir :

— le métabolisme protidique que traduit la somme des déchets « N urée + N de NH_3 + N de NH_2 » ;

— le métabolisme purique représenté par la somme « N allantoïne + N urique + N bases puriques » ;

— le métabolisme créatinique, avec les deux valeurs distinctes, créatine et créatinine ;

3. Les indices des différents catabolismes : coefficients d'oxydation protidique, d'oxydation purique, d'ammoniurie.

Nous nous proposons de rechercher l'influence qu'exercent les médicaments de la goutte les plus employés, acide salicylique et atophan, sur ces multiples éléments du catabolisme azoté afin de pouvoir dégager leur mode d'action.

B. - Réalisation pratique du niveau minimum de la D.A.E.S.

Connaissant maintenant toute l'importance de cette base d'étude qu'est la D.A.E.S., nous pouvons envisager comment se réalise pratiquement son obtention.

1° *CONDITIONS ALIMENTAIRES.*

Trois conditions d'ordre nutritif sont indispensables pour atteindre le niveau minimum de la D.A.E.S.

L'alimentation ne doit apporter que des matières ternaires en quantité largement suffisante pour couvrir la dépense énergétique. Encore le choix de ces matières ne doit-il pas être livré au hasard, mais assurer, comme l'a montré Zeller (350), un certain quantum de glucides. Pratiquement, le tube digestif supportant médiocrement la graisse, les animaux seront soumis à un régime à peu près strictement amylacé. L'alimentation doit apporter des substances minérales car l'absence de ces dernières provoque une augmentation de la D.A.E.S. Enfin, elle ne doit pas contenir un excès de générateurs d'acides car ceci entraînerait un surcroît de D.A.E.S.

Au total, pour atteindre l'étiage de la D.A.E.S., il faut réduire au minimum les causes qui influent sur la grandeur de cette dépense :

1. Eviter toute dépense énergétique autre que celle correspondant au fonctionnement intime de l'organisme, donc opérer au niveau du métabolisme de base ;

2. Constituer la partie organique de la ration d'éléments ternaires suffisamment abondants et y faire figurer les glucides pour une large part ;

3. Veiller que la ration renferme les éléments salins nécessaires et qu'il n'y ait pas suprématie de générateurs d'acides.

2° *COMPOSITION DE LA RATION.*

La composition de la ration employée sera la suivante :

Amidon (fécule de pomme de terre ou amidon de riz)	88
Sciure de bois lavée (substances inertes facilitant le fonctionnement du tube digestif)	4
Cendre d'os	1,5
Mélange salin	1,5
Extrait de malt (apportant le facteur B_1)	5
Huile de foie de morue (apportant le facteur D)	quelques gouttes
Jus de citron (apportant les facteurs A et C)	quelques gouttes

L'extrait de malt permet de liquéfier l'amidon sans toutefois le saccharifier, ce qui entraînerait des troubles intestinaux. On peut ainsi faire des bouillies semi-fluides et pas trop volumineuses.

Le mélange salin est ainsi constitué :

Chlorure de sodium	11,6	Citrate de magnésium	9,4
Chlorure de potassium	10,4	Bicarbonate de sodium	2,9
Phosphate bipotassique	23,2	Sulfate de potassium	1,8
Citrate de calcium	34,8	Citrate de fer	6,8

La quantité d'eau dont se compose la ration doit être suffisamment abondante et le volume de bouillie administré quotidiennement doit également être régulier. Cette précaution est particulièrement importante en ce qui concerne le métabolisme des purines qui est lié dans une certaine mesure à celui de l'eau. Si celle-ci est limitée, on risque de prendre pour une modification du catabolisme purique ce qui est simplement une rétention due à une insuffisance de l'activité rénale.

C. — Choix de l'animal et mode de vie.

L'animal utilisé dans cette étude est le Rat. Plusieurs raisons ont guidé notre choix. C'est un sujet d'expérience assez résistant ; il accepte fort bien sa bouillie quotidienne d'amidon introduisant 25 grammes du mélange préalablement indiqué et 50 cm^3 d'eau ; ses excrétions urinaires sont assez régulières ; il est d'un maniement relativement facile ; enfin, l'exiguité des cages où on le maintient durant toute la période de l'expérience permet d'effectuer les récoltes sans perte.

Les cages, disposées sur des supports métalliques, sont entièrement en verre. Elle ont le double avantage, pour l'animal d'être claires, pour le travailleur, d'être excessivement faciles à nettoyer. Sans être grandes, elles ne condamnent pas l'animal à l'immobilité complète. En plan incliné à la partie inférieure, elles évitent ainsi la stagnation de l'urine qui, sitôt émise, passe dans des éprouvettes graduées disposées au-dessous de l'orifice

d'écoulement. A ces cages de verre sont adaptées des mangeoires également en verre. L'animal n'est pas à même la cage, mais repose sur des grilles métalliques qui arrêtent les matières fécales. Ce dispositif assure une propreté rigoureuse et permet des récoltes d'une précision parfaite.

D. — Marche générale des expériences.

1° *PHASE DE PRÉPARATION DE L'ANIMAL.*

Il est indispensable, avant de commencer toute expérience, de placer l'animal en préparation afin d'éliminer toute influence du régime antérieur de nutrition. Pour ceci, on le met d'abord un jour à l'inanition en ne lui donnant que de l'eau ; puis, pendant 5 à 6 jours, il reçoit l'alimentation strictement ternaire, grâce à laquelle, par chutes progressives d'excrétion azotée, il se fixe au niveau de la D.A.E.S. avec une excrétion azotée sensiblement constante.

2° *EXPÉRIENCE PROPREMENT DITE.*

a) ***Durée et périodes.*** — La durée totale d'un essai est limitée par le fait que l'excrétion azotée durant l'inanition protéique ne reste pas toujours constante. Chez le Rat, cette période d'état dure 30 jours, après quoi on observe une ascension brusque et importante de la perte azotée (Mourot, 351). Il est bien évident que l'expérience doit s'inscrire à l'intérieur de cette période d'état dont la durée est d'ailleurs largement suffisante.

Chaque expérience est fractionnée en trois périodes : une prépériode ; une période fondamentale pendant laquelle on administre l'acide salicylique ou l'atophan ; une postpériode. Les pré- et postpériodes fournissent donc des éléments de comparaison avec les observations faites lors de l'intervention du médicament pour la période fondamentale. La durée de chaque période devra être assez prolongée car les irrégularités d'évacuation urinaire font qu'une récolte quotidienne exacte ne représente que bien rarement le métabolisme des 24 heures. Chacune des périodes dure donc 6 jours.

b) ***Récoltes ; administration du médicament.*** — Les récoltes sont quotidiennes et l'analyse se fait sur la somme des récoltes de deux jours ; ceci à cause de la trop faible quantité d'urine rejetée en 24 heures. Le volume urinaire est déterminé quotidiennement. Les animaux sont également pesés tous les jours.

L'administration du médicament pendant la période fondamentale se fait par injections intrapéritonéales quotidiennes. Ni l'acide salicylique, ni l'atophan qui est l'acide phénylcincho-

ninique, ne sont administrés tels quels ; il y aurait, en effet, dans ces conditions, une réaction secondaire de l'organisme contre l'intoxication acide, laquelle masquerait ou fausserait l'action réellement spécifique de ces corps. Les médicaments sont donc mis en suspension dans l'eau distillée, puis on neutralise avec NaOH en présence de rouge de méthyle. On peut activer la dissolution en chauffant et en agitant, on amène à un volume voulu, selon la concentration désirée.

Les doses d'acide salicylique administrées varient entre la faible quantité de 24 mg./kg. 24 heures, et celle, très considérable, de 360 mg./kg. 24 heures, ce qui, transposé à l'homme de poids moyen de 70 kg., correspond à des doses journalières allant de 1 g.,7 à 25 g. Les doses d'atophan varient entre 25 et 45 mg./kg. 24 heures, ce qui, transposé à l'homme, correspond à des quantités quotidiennes de 1 g.,75 à 3 g.,15.

Lorsqu'on veut étudier l'influence des médicaments de la goutte sur le métabolisme exogène, on administre au Rat, en quantité abondante, une bouillie de farine de pois.

E. — **Méthodes de dosage.**

Les dosages, effectués à l'aide de méthodes classiques qui n'ont par conséquent pas à être justifiées, sont les suivants :

1. N total, par microkjeldahl avec distillation de NH_3 à l'aide de l'appareil Parnas-Wagner ;

2. N de NH_3, par la méthode de Yovanovitch ;

3. N de urée, par la méthode à l'uréase et la méthode de Fosse ;

4. N animé, par la méthode de van Slyke, après destruction de l'urée par hydrolyse acide et éviction totale de NH_3 ;

5. N allantoïne, par la méthode de Fosse (transformation en urée et dosage pondéral de cette dernière) ;

6. N des bases puriques, par la méthode de Krueger-Schmidt;

7. N de la créatine et de la créatinine, par la méthode de Folin.

CHAPITRE III.

Résultats expérimentaux.

Nous avons dû renoncer, pour ne pas surcharger ce travail, à donner une relation complète des valeurs expérimentales ; elles représentent, en effet, pour chaque animal, une centaine de déterminations. Il a donc fallu condenser les résultats dans les tableaux I, II, et III où, pour chaque essai, sont consignées les moyennes quotidiennes correspondant à chaque période.

Pour discuter le plus aisément possible les résultats, les tableaux IV, V et VIII réunissent les variations d'excrétion des différentes formes d'azote urinaire, variations indiquées tant en valeur absolue qu'en pour 100 des périodes témoins. Le tableau VII présente un résumé d'ensemble des modifications provoquées par l'acide salicylique. Enfin, l'action de ce médicament sur les divers indices caractéristiques du métabolisme azoté est enregistrée dans le tableau VI. Comme il ressort de l'examen de ces divers tableaux, l'étude de l'atophan est encore insuffisante et nous ne l'avons interrompue que par suite de circonstances indépendantes de notre volonté. Elle nous a fourni cependant, dès maintenant, des résultats suffisamment intéressants pour qu'il ne soit pas vain de les relater.

TABLEAU I. — *Influence de l'*Acide salicylique *sur la répartition de N urinaire dans la D.A.E.S.*
(*Moyennes quotidiennes de périodes de 6 jours.*)

Nature de la période	Poids du sujet, au début et à la fin (g.)	Vol urinaire (cm^3)	N total (mg)	N de urée (mg.)	N aminé (mg.)	N de NH^3 (mg)	N allantoïne (mg.)	N des corps puriques (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N indéterminé (mg.)
Rat 1. (4 mg.,4 par jour d'Ac. Salicylique.)											
Glucidique.....	192–180	28	28,3	8,0	3,7	2,3	5,5	1,0	2,6	—	—
— + ac. salicylique	180–182	16	29,4	11,8	3,6	2,8	4,8	0,8	2,1	—	—
—	182–165	14	31,6	10,8	4,0	1,4	5,3	1,0	1,8	—	—
Rat 2. (15 mg.,4 par jour d'Ac. Salicylique.)											
Glucidique.....	266–244	31	42,8	17,3	3,7	3,8	8,0	1,0	3,3	—	—
— + ac. salicylique.....	244–239	26	45,4	17,1	7,9	6,1	5,3	0,8	3,0	—	—
—	239–222	24	30,5	10,2	3,1	2,2	6,0	1,0	2,5	—	—
Rat 3. (36 mg.,6 par jour d'Ac. Salicylique.)											
Glucidique.....	155–150	20	24,4	6,9	2,6	2,4	5,9	0,9	2,1	0,15	3,45
— + ac. salicylique	150–138	24	29,4	6,7	4,1	4,2	4,7	0,7	2,1	0,46	6,44
—	138–124	17	21,2	7,7	2,2	1,6	4,5	0,6	2,1	0	2,5
Rat 4. (55 mg. par jour d'Ac. Salicylique ; l'animal meurt le 6e jour.)											
Glucidique.....	160–152	18	33,9	12,4	2,1	2,8	6,3	0,9	2,1	0,1	7,2
— + ac. salicylique	152–130	23	49,5	10,1	8,5	8,8	4,5	0,9	2,0	1,7	13,0

TABLEAU II. — *Influence de l'*Acide salicylique *sur la répartition de N urinaire dans le catabolisme protéique exogène (Moyennes quotidiennes de périodes de 6 jours.)*

Nature de la période	Poids du sujet, au début et à la fin (g.)	Vol. urinaire (cm^3)	N total (mg.)	N urée (mg.)	N aminé (mg.)	N de NH^3 (mg.)	N allantoïne (mg.)	N des corps puriques (mg)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)	N indéterminé (mg.)
Rat 5. (Ac. Salicylique : 7 mg. par jour pendant la première période ; 9 mg.,6 pendant la seconde.)											
Alim. protéique.....	159-166	31	366	311	5,9	7,6	9,5	1,3	2,5	—	—
— — + ac. salicylique.	166-161	22	336	277	6,0	6,7	8,0	1,6	2,6	—	—
— — + ac. salicylique.	161-159	22	276	211	5,8	4,7	8,6	1,0	2,9	—	—
— —	159-170	25	328	269	4,5	3,5	7,8	0,8	3,0	—	—
Rat 6. (Ac. Salicylique : 5 mg.,1 par jour pendant la première période ; 6 mg.,8 pendant la seconde ; 10 mg.,2 pendant la troisième.)											
Alim. protéique.....	162-168	28	389	332	5,5	7,4	10,0	1.4	2,6	0,5	30,6
— — + ac. salicylique.	168-167	30	342	292	8,1	7,8	8,4	1,3	3,0	0,9	20,5
— — + ac. salicylique.	167-171	33	280	233	7,0	5,1	7,4	1,2	2,5	—	—
— — + ac. salicylique.	171-170	27	276	221	6.1	4,2	5,8	1,0	2,9	0,4	34,6
— —	170-179	22	268	219	5,0	4,9	8,1	0,8	3,0	0,5	26,7

TABLEAU III. — *Influence de l'*Atophan *sur la répartition de N urinaire dans la D.A.E.S.*
(Moyennes quotidiennes de périodes de 6 jours.)

Nature de la période	Poids du sujet, au début et à la fin (g.)	Volume urinaire (cm^3)	N total (mg.)	N urée (mg.)	N de NH^3 (mg.)	N allantoïne (mg.)	N des corps puriques (mg.)	N créatinine (mg.)	N créatine (mg.)
Rat 7. (4 mg.,8 par jour d'Atophan.)									
Glucidique.....	186-178	20	36	17,1	2,3	5,2	0,8	3,0	1,4
— + atophan..	178-160	21	38	20,0	2,6	4,5	0,9	2,6	1,0
—	160-152	17	36	17,3	1,5	3,8	0,6	2,4	0,7
Rat 8. (4 mg.,3 par jour d'Atophan pendant la première période ; 6 mg.,7 pendant la deuxième.)									
Glucidique.....	178-171	16	38	19,9	1,9	5,1	0,6	2,7	1,2
— + atophan..	171-163	21	33	17,0	2,5	5,2	0,9	2,5	0,9
—	163-148	15	31	18,9	1,4	4,4	0,5	2,4	0,7
— + atophan..	148-137	12	56	35,1	2,7	3,9	1,0	1,8	2,0
—	137-123	20	54	33,5	2,6	4,9	0,4	1,8	1,4

L'état des animaux a été sastifaisant à tout moment, leur appétit s'est maintenu durant toutes les périodes. Toute variation éventuelle de la dépense azotée ne pourra donc être attribuée à une inanition totale ou partielle ayant obligé l'organisme à un emprunt de ses propres protéines. L'amaigrissement, lors de l'administration des médicaments et dans la période consécutive, est de l'ordre de celui habituellement observé chez les sujets dont toutes les dépenses énergétiques sont couvertes mais qui sont privés de protéines. Un seul sujet n'a pu résister à l'énorme dose de 360 mg. d'acide salicylique par kg. 24 heures ; il succombe le 6e jour du traitement. Nous avons pu vérifier, comme l'indiquaient Nicolaïer et Dohrn, (352), que l'urine d'un sujet traité par l'atophan tire sur le rouge et que l'addition d'acide chlorhydrique la rend verdâtre.

Aucune autre observation n'est à relever.

CHAPITRE IV.

Discussion des résultats.

SECTION I. — ACIDE SALICYLIQUE.

A. — Volume urinaire.

Les doses faibles de salicylate de sodium provoquent une diminution du volume urinaire qui n'est du reste pas proportionnelle à la quantité du médicament administré ; cet abaissement est, en effet, de 23 p. 100 chez le Rat I qui reçoit 24 mg. d'acide salicylique par kg.24 heures, et seulement de 5 p. 100 chez le Rat 2 soumis cependant à la dose plus forte de 64 mg. par kg.24 heures. En revanche, des valeurs plus élevées d'acide salicylique déterminent une action diurétique assez nette — 30 p. 100 d'augmentation environ — que l'on donne 240 mg. ou 360 mg. par kg.24 heures (Tableau IV).

Peut-on attribuer cette variation du volume urinaire à une intervention spécifique de l'acide salicylique ? Il semble qu'elle soit trop peu marquée pour cela. La diurèse serait-elle du reste considérablement accrue, cela ne lui conférerait pas un intérêt plus grand. Effectivement, dans une étude sur les diurétiques dont les résultats sont encore inédits, nous avons pu constater que des drogues telles que la rhodiaphylline ou le neptal, produisant respectivement une augmentation du volume urinaire de 50 à 75 p. 100, n'entraînent néanmoins aucune modification sensible ni de la grandeur, ni de la répartition des divers éléments du métabolisme azoté global.

B. — Grandeur de la dépense azotée endogène spécifique.

1° *AUGMENTATION DE LA D.A.E.S.*

L'examen de la grandeur de la D.A.E.S. révèle que la période d'administration d'acide salicylique est caractérisée par une ascension de cette valeur. Augmentation non désordonnée mais s'élevant régulièrement quand s'accroît la dose du médicament.

TABLEAU IV. — *Action de l'*Acide salicylique ***sur les divers éélments de la dépense azotée. endogène spécifique.***

	Volume urinaire	D.A.E.S. totale	Métabolisme protidique	Métabolisme purique	N créatinine	N créatine	N indéterminé
Rat 1. — (24 mg. Ac. Salicylique par kg. 24 h.)							
Prépériode	28	28,3	14,0	6,5	2,6	—	—
Postpériode	14	31,6	16,2	6,3	1,8	—	—
Moyenne des pré et postpériodes	21	29,9	15,1	6,4	2,2	—	—
Période à acide salicylique	16	29,4	18,2	5,6	2,1	—	—
Différence en valeur absolue	— 5	— 0,5	+ 3,1	— 0,8	— 0,1	—	—
Différence en p. 100	— 23	— 1,7	+ 20,5	— 12,5	— 4,5	—	—
Rat 2. — (64 mg. Ac. Salicylique par kg. 24 h.)							
Prépériode	31	42,8	24,8	9,0	3,3	—	—
Postpériode	24	30,5	15,5	7,0	2,5	—	—
Moyenne des pré et postpériodes	27,5	36,6	20,1	8,0	2,9	—	—
Période à acide salicylique	25	45,4	31,1	6,1	3,0	—	—
Différence en valeur absolue	— 1,5	+ 8,8	+ 11,0	— 1,9	+ 0,1	—	—
Différence en p. 100	— 5,4	+ 24	+ 54,7	— 23,7	+ 3,4	—	—
Rat 3. — (240 mg. Ac. Salicylique par kg. 24 h.)							
Prépériode	20	24,4	11,9	6,8	2,1	0,15	3,45
Postpériode	17	21,2	11,5	5,1	2,1	0	2,5
Moyenne des pré et postpériodes	18,5	22,8	11,7	5,9	2,1	0,007	2,97
Période à acide salicylique	24	29,4	15,0	5,4	2,1	0,46	6,44
Différence en valeur absolue	+ 5,5	+ 6,6	+ 3,3	— 0,5	0	+ 0,39	+ 3,47
Différence en p. 100	+ 29	+ 28	+ 28,2	— 9,8	0	+ 557	+ 116
Rat 4. — (360 mg. Ac. Salicylique par kg. 24 h.)							
Prépériode	18	33,9	17,3	7,2	2,1	0,1	7,2
Période à acide salicylique	23	49,5	27,4	5,4	2,0	1,7	13,0
Différence en valeur absolue	+ 5	+ 15,6	+ 10,1	— 1,8	— 0,1	+ 1,6	+ 5,8
Différence en p. 100	+ 27	+ 46	+ 58,3	— 25,0	— 4,7	+ 1600	+ 80,5

TABLEAU V. — *Influence de l'*Acide salicylique *sur les divers éléments du catabolisme exogène.*

	Volume urinaire	Consommation azotée totale	Métabolisme protidique	Métabolisme purique	Créatinine (N)	Créatine (N)	N indéterminé
Rat 5.							
Prépériode	31	366	324,5	10,8	2,5	—	—
Postpériode	25	328	277,0	8,6	3,0	—	—
Moyenne des pré et postpériodes	28	347	300,7	9,7	2,7	—	—
1re période à acide salicylique (41 mg. par kg. 24 h.)	22	336	289,7	9,6	2,6	—	—
Différence en valeur absolue	— 6	— 11	— 11,0	— 0,1	— 0,1	—	—
Différence en p. 100	— 21,4			— 1	— 3	—	—
2e période à acide salicylique (60 mg. par kg. 24 h.)	22	276	221,5	9,6	2,9	—	
Différence en valeur absolue	— 6	— 71	— 79,2	— 0,1	+ 0,2	—	
Différence en p. 100	— 21,4			— 1	+ 7	—	
Rat 6.							
Prépériode	28	389	344,9	11,4	2,6	0,5	30,6
Postpériode	22	268	228,9	8,9	3,0	0,5	26,7
Moyenne des pré et postpériodes	25	328,5	286,9	10,1	2,8	0,5	28,6
1re période à acide salicylique (30 mg., 7 par kg. 24 h.)	30	342	307,9	9,7	3,0	0,9	20,5
Différence en valeur absolue	+ 5	+ 14,5	+ 21,0	— 0,4	+ 0,2	+ 0,4	— 8,1
Différence en p. 100	+ 20			— 4	+ 7	+ 80	— 28
2e période à acide salicylique (41 mg. par kg. 24h.)	33	280	245,1	8,6	2,5	—	—
Différence en valeur absolue	+ 8	— 48,5	— 41,8	— 1,5	— 0,3	—	—
Différence en p. 100	+ 32			— 14	— 10	—	—
3e période à acide salicylique (60 mg. par kg. 24 h.)	27	276	231,3	6,8	2,9	0,4	34,6
Différence en valeur absolue	+ 2	— 52,5	— 55,6	— 3,3	+ 0,1	— 0,1	+ 6,0
Différence en p. 100	+ 8			— 32	+ 3	— 21	+ 20

Et ceci est si vrai qu'une faible quantité d'acide salicylique, 24 mg. par kg. 24 heures, est sans effet chez le Rat I. Puis, les doses s'élevant par échelons successifs à 64, 240, et 360 mg. par kg. 24 heures, entraînent parallélement un surcroît respectif de dépense azotée de 24, 28 et 46 p. 100 (Tableau V).

Une remarque s'impose : la postpériode indique une D.A.E.S. toujours plus petite que la prépériode. Le Rat 2 (Tableau IV) en fournit un exemple typique : les valeurs absolues témoignent, durant la période d'acide salicylique, d'une D.A.E.S. de 45,4 ; la prépériode nous donne pour la dépense totale 42,8 ; cette dépense s'abaisse à 30 dans la postpériode. Est-ce à dire que l'animal ne serait pas encore rentré dans la phase d'état de la D.A.E.S. lorsqu'est intervenue l'action du médicament et que, par suite, l'excrétion continue sa baisse régulière ? Une telle interprétation est erronée ; en effet, d'une part, le sujet, comme nous l'avons indiqué dans un chapitre précédent, a été soumis à un régime glucidique préalable d'une semaine avant le début des récoltes ; d'autre part, les valeurs de la prépériode sont celles normales et bien connues pour un Rat de 260 g. Il faut donc admettre une réduction sensible de la dépense azotée durant la postpériode. Il est regrettable, à cet égard, que la mort du Rat 4 nous prive d'une constatation semblable.

2° *SIGNIFICATION DE L'AUGMENTATION DE LA D.A.E.S.*

Quelle interprétation donner à l'accroissement notable de la D.A.E.S. provoqué par l'acide salicylique ? Saisissons-nous là une manifestation spécifique de son activité ? Il n'en est rien. Ce que traduit cette hausse de la D.A.E.S., c'est simplement une réaction banale à l'intervention de nombreuses substances toxiques. Quand, seule, l'action thérapeutique entre en jeu pour les faibles doses, aucune modification ne s'observe. Mais si, à cette action thérapeutique se superpose la toxicité, pour des doses plus fortes, apparaît alors l'ascension de la D.A.E.S. Que celle-ci soit provoquée par un empoisonnement plus ou moins grave est si vrai que la dose maxima de 360 mg. par kg.24 heures, laquelle entraîne la plus forte excrétion azotée constatée, produit chez le Rat 4 des troubles si sérieux qu'il en succombe.

L'ascension de la D.A.E.S. est donc une réponse banale à toute introduction dans l'organisme de produits exerçant, à côté d'une action originale, une action plus ou moins toxique. En voici d'ailleurs quelques exemples : L'intoxication chronique par les antioxygènes, comme le pyrogallol ou l'hydroquinone, peut entraîner une augmentation de 60 p. 100 du catabolisme azoté total (Bonnet, Fournel, Terroine, Th., 353) ; le blocage du système réticulo-endothélial par des colorants tels que l'encre

de chine ou le carmin n'élève la D.A.E.S. que pour une très forte dose de ces substances (Terroine et Nataf, 354) ;

En définitive, l'augmentation de la D.A.E.S. provoquée par l'acide salicylique n'est pas à retenir pour comprendre son mode d'action ; elle traduit des dégradations qui ne sont pas nécessairement liées à l'intervention spécifique du médicament.

C. — Le métabolisme protidique.

1° *GRANDEUR ; PART DANS LA DÉPENSE TOTALE.*

De même que la D.A.E.S., la somme « N urée + N de NH_3 + N de NH_2 », indice de la dégradation protéique, croît parallèlement à la grandeur de la dose d'acide salicyque. Les augmentations, par rapport aux périodes témoins, sont de 20,5, 54,7 et 58,3 p. 100, correspondant à des quantités de médicament de 24, 64, et 360 mg. par kg.24 heures. Le Rat 3, toutefois, manifeste une exagération de la protéolyse moins marquée, 28 p. 100 seulement, eu égard à la forte dose de 240 mg. par kg.24 heures (Tableau IV).

Non seulement le métabolisme protidique et la D.A.E.S. augmentent simultanément sous l'influence de l'acide salicylique mais, comme nous allons le montrer, la hausse de la dépense totale s'explique tout entière par l'exaltation de la dégradation protéique. Ce n'est assurément ni la créatinine qui demeure inchangée, ni la créatine dont les variations en valeur absolue sont infimes, ni à plus forte raison le métabolisme purique diminuant nettement, qui font comprendre cette hausse. Reste donc le seul métabolisme protidique, comme en font foi du reste la comparaison des valeurs absolues : à des D.A.E.S. de — 0,5, + 8,8, + 15,6, correspondent des valeurs proches du métabolisme protidique de + 3,1, + 11,0, + 10,1 (Tableau IV).

Ce phénomène d'une évidence si nette n'a malheureusement rien d'original : que l'on introduise dans l'organisme des produits aussi divers que des antioxygènes (Bonnet, Fournel et Terroine Th., 355), des acides (Terroine et Champagne, 356), de la phlorhizine (Terroine et Boy, 357) ; tous produisent une dégradation accrue et ce sont les protéines qui en font les frais.

A défaut d'une intervention spécifique de l'acide salicylique, ces faits nous apportent deux constatations intéressantes : la première, c'est que, de tous les éléments constituant le catabolisme azoté total, les protéines sont les plus fragiles puisqu'elles seules sont touchées quand toutes les autre fractions restent invariables ; la seconde constatation, conséquence nécessaire de la précédente, c'est qu'il existe une très grande indépendance entre les trois métabolismes, protidique, purique, créati-

nique ; les modifications subies par l'un d'entre eux n'entraînent pas inéluctablement celles des deux autres.

2° *CRÉATINE.*

Chez les Rats 3 et 4 où seuls ont été faites les déterminations, tandis que dans les périodes témoins la créatine est nulle ou presque, l'intervention de l'acide salicylique fait apparaître ou renforce sa présence ; si les valeurs relatives indiquent d'énormes différences, il ne faut pas oublier qu'en valeur absolue les modifications sont très faibles (Tableau IV).

Quoiqu'il en soit, comment interpréter ces variations de la créatinurie ? Saisissons-nous là, enfin, une manifestation caractéristique de l'acide salicylique ? Nullement. Tout comme la hausse de la D.A.E.S., tout comme l'augmentation de la protéolyse, l'ascension de la créatine est un phénomène banal provoqué par les influences les plus diverses :

— des interventions hormonales : la castration (Seghini, 358), des troubles hypophysaires (Schrire, 359), l'adrénaline (Buchy, 360), la thyroxine (Terroine et Bonnet, 361), l'engendrent ;

— des intoxications, qu'elles soient dues à la phlorhizine (Terroine et Boy, 362) ou à l'acide benzoïque (Terroine, Bonnet, Danmanville, Mourot, 363) produisent également la créatinurie ;

— l'inanition (Boy, 364) ;

— le maintien des Rats à des températures extérieures de 4 à 9°, entraînant une forte thermogénèse, provoque un accroissement de la créatinurie qui peut aller jusqu'à quintupler (Terroine, de la Bernardie et Lelu, 365).

L'exagération de la créatinurie est, tout d'abord, sous la dépendance de l'intensité du catabolisme protidique. Effectivement, que la créatinurie existe ou s'installe, elle est d'autant plus importante que le niveau des déchets protidiques est plus élevé ; témoin nos Rats 3 et 4 qui présentent une ascension de créatine parallèle à celle du métabolisme protéique. Les valeurs absolues le montrent bien : + 0,39 pour une D.A.E.S. de + 3,3 et + 1,6 pour une D.A.E.S. de + 10,1. Il est visible également chez nos animaux que, maintenus à un régime glucidique strict, durant les périodes témoins, la créatine, ou n'existe pas ou est infime ; c'est là un cas général.

Toutefois, les faits précédents témoignent en faveur d'une cause nécessaire, mais non suffisante, de la créatinurie. En effet, cette dernière se manifeste lors d'intoxication phlorhizinique ou d'administration de thyroxine bien que le métabolisme protidique ne bouge pas. Il doit donc exister une autre cause qui « ai-

guille certains constituants des matières protéiques vers la créatine ». En définitive, la créatinurie est la conséquence d'un « mécanisme extrêmement délicat » puisque « déréglé » par des causes aussi différentes que le froid, des intoxication diverses, la surcharge par de nombreuses hormones. Aussi « en la provoquant, n'est-on nullement certain que l'agent expérimenté agit d'une manière spécifique » (Terroine, **366**).

Que conclure de la participation du métabolisme protidique à l'accroissement de la dépense azotée totale ? Que cette dernière s'explique entièrement par la somme « Urée + NH_3 + NH_2 + Créatine », fait dénué de toute originalité et qui ne peut en rien nous éclairer sur le mode d'action spécifique de l'acide salicylique.

3° *CARACTÈRES : RÉPARTITION DES EXCRETA.*

a) ***Le coefficient d'oxydation protidique ; sa diminution et ses causes.*** — Un fait saillant apparaît immédiatement : l'acide salicylique abaisse considérablement le coefficient d'oxydation protidique. Invisible pour la petite quantité de 24 mg. par kg. 24 heures, la chute s'accentue avec une remarquable régularité de 13 à 35 p. 100 pour des doses allant de 64 à 360 mg. par kg.24 heures (Tableau VI). Cette diminution du coefficient d'oxydation protidique tient à la montée simultanée de deux déchets dont nous allons maintenant discuter la signification : l'azote aminé et l'azote ammoniacal.

α. Hausse de l'aminoacidurie. — L'excrétion ascensionnelle de l'azote aminé sous l'influence de l'acide salicylique est impressionnante puisque ce rejet peut aller jusqu'à quadrupler ; ne passe-t-il pas chez le Rat 4 de 2 mg.,1 à 8 mg.,5 (Tableau I). Cela représente 37 p. 100 de la D.A.E.S. alors qu'il ne compte que pour 15 p. 100 dans la période témoin. Comment expliquer cette puissante hausse ?

Tout d'abord, l'excès d'acide aminé est dû en partie au rejet d'acide salicylurique. Que l'acide salicylique puisse être éliminé à l'état de combinaison avec le glycocolle, c'est-à-dire d'acide salicylurique, nombreux en sont les témoignages. Ceux-ci résultent d'observations faites sur l'Homme, tant bien portant que malade, et plus rarement sur l'animal, en particulier le Chien. Le Rat paraît n'avoir pas été utilisé et, d'une façon générale, une étude de ce genre sur aucune espèce animale n'avait encore été effectuée au niveau de la D.A.E.S.

Si le Rat rejette la totalité de l'acide salicylique administré sous forme d'acide salicylurique, nous pouvons calculer l'excès de N aminé que réclame une telle opération et le confronter avec

TABLEAU VI. — *Action de l'*Acide salicylique *sur les indices caractéristiques du métabolisme azoté.*

Au niveau de la D. A. E. S.	Cœfficients		
	d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie
Rat 1 (24 mg. par kg. 24 h.)			
Prépériode	57	84	16
Postpériode	66	83	8
Moyenne des pré et postpériodes	61	83	12
Période à acide salicylique	64	5	15
Différence	+ 3	+ 2	+ 3
Rat 2 (64 mg. par kg. 24 h.)			
Prépériode	69	89	15
Postpériode	65	86	14
Moyenne des pré et postpériodes	67	87	14
Période à acide salicylique	54	87	19
Différence	— 13	0	+ 5
Rat 3 (240 mg. par kg. 24 h.)			
Prépériode	57	86	20
Postpériode	66	88	13
Moyenne des pré et postpériodes	61	87	16
Période à acide salicylique	44	87	28
Différence	— 17	0	+ 12
Rat 4 (360 mg. par kg. 24 h.) Animal ayant succombé à l'intoxication.			
Prépériode	71	87	16
Période à acide salicylique	36	82	32
Différence	— 35	— 5	+ 16

Dans le catabolisme protéique exogène	Cœfficients		
	d'oxydation protidique	d'oxydation purique	d'ammoniurie
Rat 5.			
Prépériode	95	88	2,3
Postpériode	97	90	1,3
Moyenne des pré et postpériodes	96	89	1,8
1re période à acide salicylique (41 mg.)	95	83	2,3
Différence	— 1	— 6	+ 0,5
2e période à acide salicylique (60 mg.)	95	89	2,1
Différence	— 1	0	+ 0,3
Rat 6.			
Prépériode	96	88	2,1
Postpériode	95	90	2,1
Moyenne des pré et postpériodes	95	89	2,1
1re période à acide salicylique (30 mg.,7)	94	86	2,5
Différence	— 1	— 3	+ 0,4
2e période à acide salicylique (41 mg.)	95	85	2,0
Différence	0	— 4	— 0,1
3e période à acide salicylique (60 mg.)	95	85	1,8
Différence	0	— 4	— 0,3

la hausse réellement obtenue. Or, les résultats sont les suivants :

Rats	Excès théorique de N aminé	Excès réel de N aminé
2	1 mg.,5	4 mg.,5
3	3 mg.,7	1 mg.,7
4	5 mg.	6 mg.,4

Il ressort donc de ce tableau, spécialement dans le cas des animaux 2 et 4, que même si leur capacité de conjuguer l'acide salicylique avec le glycocolle était totale, elle ne suffirait pas à expliquer l'augmentation de N aminé. Il doit donc exister un autre processus générateur de N aminé — sur la nature duquel nous reviendrons ultérieurement — et certainement beaucoup plus important que ne l'indiquent les nombres ci-dessus.

Les raisons en sont nombreuses. Tout d'abord, la supposition d'un rejet total sous forme d'acide salicylurique est certainement inadmissible ; elle ne laisserait pas de place aux autres possibilités, signalées par les chercheurs, et qui peuvent être simultanées, à savoir, soit une combinaison avec l'acide sulfurique ou l'acide glycuronique, soit une élimination en nature. Que la forme salicylurique ne soit même pas prépondérante, Quicq, (367) en apporte une très intéressante raison en montrant que toute substitution de l'acide benzoïque en ortho inhibe la condensation avec le glycocolle. La médiocrité quantitative de cette opération ressort de ses résultats expérimentaux sur l'Homme. Enfin, à tous ces arguments peuvent s'ajouter des raisons d'analogie : un des corps le mieux étudié, l'acide benzoïque, n'est pas éliminé qu'à l'état d'acide hippurique mais également en nature et sous forme de dérivé glycuronique.

Il est évidemment regrettable qu'une détermination de N salicylurique ne nous ait pas apporté l'exacte valeur de son excrétion mais, fort de toutes les preuves précédentes, nous pouvons penser que la possibilité du Rat d'unir glycocolle et acide salicylique est certainement de beaucoup inférieure à 100 p. 100 et que, par conséquent, la seconde cause engendrant la présence d'un surcroît d'azote aminé dans l'urine est très importante.

D'où provient le glycocolle qui s'unira à l'acide salicylique ? L'organisme l'emprunte-t-il aux seules protéines tissulaires ou en effectue-t-il la synthèse aux dépens de substances qui, normalement, évoluent vers l'urée ? La chute de production de cette dernière s'explique certainement en partie ainsi. Un tel mécanisme a, du reste, fort bien été mis en évidence chez des porcs intoxiqués par l'acide benzoïque ; on y peut constater, à condition que la dépense azotée demeure fixe, un véritable balancement urée-glycocolle (Terroine et Boy, 368). Il est dommage à cet égard que, faute de la possibilité d'effectuer des récoltes quotidiennes, nous n'ayons pu voir si le Rat, comme le Porc, lors de l'administration d'acide benzoïque, présente ou non une

phase d'hésitation, d'adaptation à ce mécanisme nouveau qui consiste à fabriquer du glycocolle et non plus de l'urée (Terroine et Boy, 369).

Le rejet d'acide salicylurique étant insuffisant à expliquer le surplus de N aminé, il faut songer alors à une intervention initiale spécifique de l'acide salicylique dans le processus de l'uréogénèse. Ce médicament doit altérer le fonctionnement de l'agent exécutant essentiel du catabolisme protidique, le foie ; l'altération aboutissant à une restriction considérable d'urée avec, en contre-partie, une accumulation inusitée de N aminé. Il n'est pas interdit, en particulier, de songer à une action inhibitrice de l'acide salicylique sur la désaminase hépatique. On sait, en effet, que l'acide salicylique modifie sensiblement l'activité de certains enzymes, soit en la réduisant, (Lipase, Oppenheimer, 370 ; pepsine, Sailer et Farr, 371), soit en l'accroissant (amylase, Hensch, 372).

β. Hausse de l'ammoniurie. — L'autre facteur tenu jusqu'à présent sous silence et qui contribue à diminuer le coefficient d'oxydation protidique, c'est l'ammoniaque. Elle augmente parallèlement à l'azote aminé et le coefficient d'ammoniurie s'élève alors que décroît le coefficient d'oxydation protidique ; le premier suit une marche ascendante de + 5, + 12, + 16, tandis que le second s'abaisse à — 13, — 17, — 35 (Tableau VI).

Invoquer une réaction défensive de l'organisme contre l'intoxication acide pour justifier l'augmentation de NH_3 serait erroné puisque nous avons pris soin de neutraliser l'acide salicylique. A moins, toutefois, que ce médicament exerçant une action initiale sur le métabolisme des glucides et des lipides ne provoque une acidose d'origine organique ; cela est très peu probable puisque nous enregistrons non seulement une augmentation d'excrétion de NH_3 mais aussi de N aminé.

Reste donc une dernière suggestion : l'accroissement de l'ammoniurie est une conséquence secondaire du ralentissement de la désamination hépatique. Elle tire son origine de l'afflux supplémentaire d'acides aminés arrivant de ce fait au rein. Du lien unissant ces deux corps les exemples sont nombreux : Si l'on compare la répartition azotée des différentes espèces placées à la D.A.E.S., celles qui rejettent le plus de NH_3 sont aussi celles dont l'urine est le plus riche en NH_2 (Terroine, Champagne et Mourot, 373) ; si, ayant soin de faciliter l'excrétion rénale par administration régulière d'abondantes quantités d'eau, on étudie la marche de l'ammoniurie et de l'acidoaminurie à la suite d'un repas riche en substances protéiques, on constate une harmonie parfaite entre l'arrivée supplémentaire d'acides aminés dans le rein et l'élévation corrélative de sa production de NH_3 (Terroine et Firdman, 374).

En définitive, ce rejet excessif de NH_2 et de NH_3 qui peut atteindre jusqu'à 64 p. 100 de l'ensemble du catabolisme protidique alors qu'il n'y contribue couramment que pour 25 p. 100, est un symptôme indéniable de troubles très profonds de l'uréogénèse. Trouble primaire dû sans doute à une baisse d'activité de la désaminase hépatique, trouble secondaire s'expliquant par une déviation des substances génératrices d'urée vers la formation de glycocolle et le rejet d'acide salicylurique.

b) *Valeurs comparées du coefficient d'oxydation protidique dans la D.A.E.S. et le catabolisme exogène.* — La chute du coefficient d'oxydation protidique est d'autant plus frappante qu'elle a lieu lors d'une hausse sensible du catabolisme protidique. Or, c'est un fait curieux et général que l'intensité des processus oxydatifs est d'autant plus puissante que sont plus abondants les matériaux à dégrader.

A quoi attribuer cette troublante différence des capacités d'oxydation de l'organisme dans les régimes exogènes et à l'inanition protéique ? Peut-être sont-ils soumis à des mécanismes entièrement distincts ? Ne peut-on penser, entre autres, que certains acides aminés jouent un rôle très important dans les oxydations et que leur absence au niveau de la D.A.E.S., celle de la cystine par exemple, en abaisse l'intensité ? Tout ceci n'est qu'hypothèse, mais les faits n'en sont pas moins formels : tandis que, nourris strictement de glucides, les animaux, dans les périodes témoins, présentent des coefficients d'oxydation protidique de 65 p. 100, il suffit de les soumettre à un régime riche en protéines pour que le coefficient d'oxydation protidique se hausse à 95 p. 100 (Tableau VI). Il est devenu si grand qu'il masque toute intervention spécifique de l'acide salicylique.

Une autre conséquence de cette prédominence d'urée, c'est que l'ascension aiguë de N aminé ne s'observe pas. Il n'y a donc pas eu accroissement du glycocolle se combinant avec l'acide salicylique. C'est là un fait déjà connu dans l'intoxication benzoïque : seules les protéines tissulaires engendrent du glycocolle, seul le catabolisme endogène livre cet acide aminé en vue d'une désintoxication.

De tout ceci se dégage, à la suite de tant d'autres, une nouvelle preuve que seule une étude entreprise sur les bases de la D.A.E.S. peut donner des résultats fructueux ; dans tout autre régime la proportion d'urée est telle qu'elle submerge tout.

4° *L'AZOTE INDÉTERMINÉ.*

L'azote indéterminé, lui aussi, augmente alors que s'abaisse l'urée. Le coefficient d'oxydation protidique tombe-t-il de 61 à 44 chez le Rat 3, l'azote indéterminé passe de 3 à 6,4 ; et de

même, il s'élève de 7,2 à 13,0 chez le Rat 4 quand le coefficient d'oxydation protidique choit de 71 à 36 (Tableaux I et VI). Nous assistons à un véritable balancement entre les deux substances : quand l'urée tient sa place la plus petite l'azote indéterminé prend une part maximum. L'étude de l'excrétion azotée de Rats placés à la D.A.E.S. jusqu'à la mort offre la même curieuse observation (Mourot, 375).

Quelle peut être la nature de cet azote indéterminé ? Y aurait-il des formes d'urée masquées qui se déroberaient au dosage ? (Brandt-Rehberg et Blem, 376) ; l'acide salicylique exaltant la production de cette forme mystérieuse d'urée ? N'aurait-on pas plutôt affaire à une diminution du pouvoir d'uréification donnant naissance à des produits d'oxydation moins poussés des matières albuminoïdes ? (Mourot, 377). Ici encore les questions restent sans réponse. Un fait certain, c'est que cet équilibre « azote indéterminé-urée » porte sur des quantités trop grandes pour qu'on l'impute à des erreurs de dosage s'accumulant toutes sur l'azote indéterminé calculé par différence.

D. — Le métabolisme purique.

1° *GRANDEUR.*

L'acide salicylique provoque une diminution indéniable du métabolisme purique ; cette chute va de 9,8 à 25 p. 100 pour des doses s'étageant entre 24 et 360 mg. par kg.24 heures (Tableau VII). Le fait est d'autant plus remarquable qu'il persiste lors d'une alimentation protéique (Tableau V et VII). Or, nous l'avons vu précédemment, les preuves d'une synthèse des corps puriques aux dépens des protéines sont nombreuses et irréfutables. Mais cette synthèse ne réussit pas à masquer l'intervention spécifique de l'acide salicylique, tant celle-ci est puissante.

On ne peut imputer cet abaissement du métabolisme purique à une activité rénale insuffisante puisqu'il s'accentue justement alors que le volume urinaire augmente ; or, la diurèse entraîne habituellement un accroissement des composés puriques. Une synthèse de glycocolle aux dépens d'acide urique, intéressante à signaler, ne saurait toutefois être retenue pour expliquer la chute du métabolisme purique ; en effet, cette synthèse dont on n'a pas encore acquis de façon définitive la certitude, s'effectuerait, en outre, sur une échelle infime (Voir la discussion détaillée de cette question par Terroine et Boy, 378).

TABLEAU VII. — Modification des divers caractères du métabolisme azoté provoquée par le traitement par *l'Acide salicylique* (différence en p. 100 par rapport à la période témoin).

Doses (mg. par kg. 24 h.)	Volume urinaire	Excrétion azotée totale	Catabolisme protéique	Catabolisme purique	Créatinine	Créatine	N indéterminé	Cœfficients d' oxydation protidique	Cœfficients d' oxydation purique	Cœfficients d' ammoniurie
				D. A. E. S.						
24	— 23	— 1,7	+ 20,5	— 12,5	— 4,5	—	—	+ 3	+ 2	+ 3
64	— 5,4	+ 24	+ 54,7	— 23,7	+ 3,4	—	—	— 13	0	+ 5
240	+ 29	+ 28	+ 28,2	— 9,8	0	+ 557	+ 116	— 17	0	+ 12
360	+ 27	+ 46	+ 58,3	— 25,0	— 4,7	+ 1600	+ 80,5	— 35	— 5	+ 12
				Catabolisme protéique exogène.						
30	+ 20	—	—	— 4	+ 7	+ 80	— 28	— 1	— 3	+ 0,4
41	+ 32	—	—	— 14	— 10	—	—	0	— 4	— 0,1
41	— 21	—	—	— 1	— 3	—	—	— 1	— 6	+ 0,5
60	— 21	—	—	— 1	+ 7	—	—	— 1	0	+ 0,3
60	+ 8	—	—	— 32	+ 3	— 20	+ 20	0	— 4	— 0,3

A quel mécanisme peut-on donc faire appel ? Deux causes correspondant à la double origine des déchets puriques peuvent être invoquées : soit un trouble de l'usure des purines de l'organisme et cela quelle qu'en soit l'origine, acide nucléinique, nucléotides, nucléosides, bases libres ; soit un trouble dans leur processus de synthèse à partir des subtances protéiques.

Auquel de ces deux facteurs accorder crédit ? Résistance accrue des purines à l'usure ? Voilà qui est peu vraisemblable. En effet, cette usure, nous le savons, est très médiocre puisqu'elle ne représente que le cinquième du taux de la D.A.E.S. Or, la diminution qu'engendre l'acide salicylique porte sur des valeurs bien supérieures. Capacité de synthèse atténuée ? Interprêtation beaucoup plus plausible que la précédente. En effet, comme nous l'avons indiqué initialement, le rejet des déchets puriques reste amoindri, même lors d'une alimentation protéique, et l'on peut noter dans ce cas un abaissement de 32 p. 100.

2° *CARACTÈRES ; RÉPARTITION DES EXCRETA.*

Tant au niveau de la D.A.E.S. que lors d'un régime protéique, le coefficient d'oxydation purique demeure invariable. Sa fixité permet donc de déduire que l'acide salicylique ne modifie ni l'intensité des oxydations, ni la vitesse d'excrétion de l'acide urique (Tableau VII).

En définitive, l'acide salicylique exerce une action fondamentale sur la production des déchets puriques en freinant la synthèse de ces déchets aux dépens des matières protéiques.

E. — La créatinine.

Alors que l'acide salicylique exerce une action nette sur les métabolismes protidique et purique, il est sans effet sur la créatinine dont les écarts maxima entre les périodes témoins et fondamentales sont, en valeur absolue, de + ou — 0,1 (Tableau IV).

Les interventions les plus diverses — actions hormonales telle que celle de l'adrénaline (Buchy, 379), de la thyroxine (Terroine et Bonnet, 380) ; intoxication par la phlorhizine (Terroine et Boy, 381) etc... ; — n'altèrent pas sa remarquable fixité. Or, ces interventions augmentent le métabolisme protidique, il faut donc bien admettre que la créatinine n'est pas sous la dépendance de ce dernier ; effectivement, l'étude de la marche horaire des excrétions azotés urinaires avant et après un riche repas protéique montre son invariabilité parfaite (Terroine et Firdman, 382).

Malgré leur parenté chimique, aucune preuve décisive d'un lien entre créatine et créatinine ; toutes les actions citées ci-des-

sus augmentent en effet la première sans toucher à la seconde. On sait que cette indépendance apparaît également lors de multiples interventions provoquant l'excrétion accrue de la créatine sans toucher à celle de la créatinine. L'origine et le mécanisme de production de cette dernière restent des énigmes que l'acide salicylique, à la suite de tant d'autres facteurs, n'a pu réussir à résoudre.

SECTION II.— ATOPHAN.

La brièveté de cette étude s'explique par deux raisons : elle n'est d'abord qu'une ébauche, comme en témoigne le faible nombre de résultats expérimentaux ; de plus, la signification de la plupart de ceux-ci a été discutée de façon détaillée dans la section précédente à laquelle il conviendra donc de se reporter.

A. — Volume urinaire.

Les variations semblent aller en sens inverse de celles observées avec l'acide salicylique : action diurétique assez considérable, de l'ordre de 35 p. 100, pour des doses moyennes de 25 mg. par kg.24 heures, alors qu'une quantité plus forte, de 45 mg. par kg.24 heures, entraîne un abaissement d'excrétion. Trop peu de sujets ont été néanmoins expérimentés pour qu'on soit en droit de voir là rien de systématique (Tableau VIII).

B. — Grandeur de la D.A.E.S.

Des doses modérées n'exercent pas une influence bien caractérisée sur la grandeur de la D.A.E.S. puisqu'on voit celle-ci, tantôt fléchir légèrement, tantôt s'accroître faiblement. En revanche, une forte quantité de médicament, tout comme pour l'acide salicylique, exalte l'usure de l'organisme, se traduisant par un surcroît de dépense de 30 p. 100 (Tableau VIII).

C. — Métabolisme protidique.

Il ne nous est pas possible de détailler les modifications engendrées par l'atophan, faute de la détermination des valeurs de N aminé. Bornons-nous donc à constater à nouveau que ce sont les éléments les plus fragiles du métabolisme global qui expliquent la hausse de la dépense azotée totale par l'accroissement de leur dégradation. Il y a donc augmentation de déchets protidiques et créatiniques.

TABLEAU VIII. — *Variations introduites dans divers éléments de la dépense azotée endogène par le traitement par l'*Atophan.

	Volume urinaire	Dépense azotée totale	Catabolisme purique			N créatinine	N créatine
			total	N allantoïne	N des corps puriques		
Rat 7.							
Prépériode	20	36	6,0	5,2	0,8	3,0	1,4
Postpériode	17	36	4,4	3,8	0,6	2,4	0,7
Moyenne des pré et postpériodes	18,5	36	5,2	4,5	0,7	2,7	1,0
Période à atophan (27 mg. par kg. 24 h.).	21	38	5,4	4,5	0,9	2,6	1,0
Différence en valeur absolue	+ 2,5	+ 2	+ 0,2	0	+ 0,2	— 0,1	0
Différence en p. 100	+ 13	+ 5,5	+ 3,8	0	+ 28,5	— 3,8	0
Rat 8.							
Prépériode	16	38	5,7	5,1	0,6	2,7	1,2
Postpériode	15	31	4,9	4,4	0,5	2,4	0,7
Moyenne des pré et postpériodes	15,5	34,5	5,3	4,75	0,55	2,5	0,9
Période à atophan (25 mg.,5 par kg. 24 h.)	21	33	5,2	5,2	0,9	2,5	0,9
Différence en valeur absolue	+ 5,5	— 1,5	— 0,1	+ 0,45	+ 0,35	0	0
Différence en p. 100	+ 35,4	— 4,3	— 1,8	+ 9,4	+ 63,6	0	0
Prépériode	15	31	4,9	4,4	0,5	2,4	0,7
Postpériode	20	54	5,3	4,9	0,4	1,8	1,4
Moyenne des pré et postpériodes	17,5	42,5	5,6	4,6	0,45	2,2	1,0
Période à atophan (45 mg. par kg. 24 h.)	12	56	4,9	3,9	1,0	1,8	2,0
Différence en valeur absolue	— 5,5	+ 13,5	— 0,7	— 0,7	+ 0,55	— 0,4	+ 1,0
Différence en p. 100	— 32	+ 31,7	— 12,5	—15,2	+ 122	— 17	+ 100

D. — Métabolisme purique.

1° *GRANDEUR ; PART DU MÉTABOLISME PURIQUE DANS LA DÉPENSE TOTALE.*

Si des doses moyennes n'agissent pas de façon nette sur la grandeur du métabolisme purique qui, à l'image de la D.A.E.S., augmente ou ne diminue guère, une quantité accrue d'atophan provoque une diminution non négligeable de 12,5 p. 100 (Tableau VIII). Saisissons-nous là un lien de parenté entre les deux principaux médicaments de la goutte ? L'abaissement observé ici doit-il se rapporter, à l'image de ce qui a lieu pour l'acide salicylique, à une paresse de la synthèse des corps puriques aux dépens des protides ? Ou faut-il l'attribuer à une résistance accrue à l'usure de ces mêmes corps puriques ? Autant de problèmes d'intérêt capital, tant au point de vue théorique que médical, que le peu d'expériences effectuées nous permet de signaler, mais non de résoudre.

2° *CARACTÈRE ; RÉPARTITION DES EXCRETA A L'INTÉRIEUR DU CATABOLISME PURIQUE.*

De par leur influence sur la nature du métabolisme purique, l'atophan et l'acide salicylique, qu'à l'instant nous croyons voisins, divergent indubitablement. L'atophan, en effet, contrairement à l'acide salicylique, engendre une hausse incontestable des corps puriques. Cette ascension s'observe, soit que l'allantoïne ne bouge pas, soit même qu'elle s'abaisse de 15 p. 100. Dans le premier cas, les corps puriques s'élèvent de 28 p. 100, dans le second cas de 122 p. 100 par rapport aux périodes témoins (Tableau VIII).

Quelle interprétation donner à un phénomène si considérable? Il faut vraisemblablement en chercher l'origine dans une intervention rénale de l'atophan aboutissant à un rejet plus rapide et plus aisé de l'acide urique. Par suite de la perméabilité accrue du rein à l'égard de ce corps, l'organisme n'aurait plus le temps suffisant de l'oxyder en allantoïne pour sa presque totalité ; il serait donc rejeté en nature pour une part plus grande.

Nous aboutissons, par conséquent, à l'idée ardemment défendue par Weintraud (383) d'une action initiale de l'atophan sur l'élimination de l'acide urique. Si le médicament exerce véritablement une action excito-secrétoire, il faudrait, pour en décider, effectuer d'autres expériences et en particulier la suivante : un animal chez qui on pratique le cathétérisme des uretères est

soumis à des injections continues tantôt de solution saline soit seule, soit additionnée d'atophan, tantôt d'acide urique soit seul, soit additionné d'atophan ; dans ces divers cas le médicament détermine-t-il une excrétion amplifiée de l'acide urique ?

E. — **Créatinine.**

Comme toujours, la créatinine reste invariable. L'abaissement de 17 p. 100 observé chez le Rat 8 constitue une anomalie (Tableau VIII).

En définitive, l'étude de l'atophan est entièrement à approfondir tant en ce qui concerne le nombre que la nature même des expériences. Cependant, d'ores et déjà, semblent se dessiner entre les deux principaux médicaments de la goutte des différences fondamentales de mode d'action : l'acide salicylique diminuant la production des déchets puriques, l'atophan favorisant principalement l'excrétion d'acide urique.

CONCLUSIONS.

Acide salicylique.

1. L'administration de salicylate de soude pendant le régime glucidique strict entraîne une baisse du volume urinaire pour des doses faibles ou modérées (24 à 64 mg. par kg./24 heures) et une hausse assez marquée, de l'ordre de 30 p. 100, pour des doses très élevées (240 à 360 mg. par kg./24 heures).

2. A doses faibles, le traitement par le salicylate de soude n'apporte aucune modification à la grandeur totale de la dépense azotée endogène spécifique ; mais cette valeur augmente fortement lorsque la dose s'élève et parallèlement à cette dernière. Pour une dose quotidienne de 360 mg. par kg., laquelle est d'ailleurs fortement toxique et provoque la mort de l'animal en quelques jours, la D. A. E. S. s'est accrue de 46 p. 100.

L'accroissement de la dépense azotée totale est entièrement dû à la hausse du catabolisme protidique et à la créatinogenèse ; les trois variations sont liées comme elles le sont en toute circonstance.

3. Le traitement par l'acide salicylique a pour conséquence une modification importante pour les doses modérées, considérable pour les doses élevées, de la répartition des déchets d'origine protidique : le coefficient d'oxydation protidique s'inscrit alors très fortement en baisse. Cette baisse est due, à la fois à une hausse corrélative très marquée du coefficient d'ammoniurie et à une hausse également marquée de l'aminoacidurie totale (N aminé libre et combiné).

L'existence simultanée d'un rejet excessif d'ammoniaque et d'azote aminé, lequel atteint jusqu'à 64 p. 100 des déchets d'origine protidique alors qu'il ne compte normalement que pour 25 p. 100, traduit un trouble très profond des processus uréogénétiques. Les causes de ce trouble sont doubles : d'une part, substitution de glycocolle à l'urée pour la formation de l'acide salicylurique ; d'autre part, amoindrissement vraisemblable de l'activité de la désaminase hépatique se traduisant par un rejet accru de N aminé et d'ammoniaque formée dans le rein aux dépens de l'azote aminé. La diminution de l'uréogenèse est accompagnée, ainsi qu'il a été observé en plusieurs autres circonstances, par une hausse de l'azote indéterminé.

Ces constatations constituent un ensemble d'autant plus remarquable qu'elles sont faites lors d'une hausse sensible du catabolisme protidique laquelle a pour conséquence normale une montée très forte du coefficient d'oxydation. Elles ne laissent donc aucun doute sur l'entrave apportée par l'acide salicylique à la marche normale des processus uréogénétiques, et cela en dehors même de la formation de l'acide salicylurique.

4. La production des déchets du catabolisme purique est fortement amoindrie ; la diminution est particulièrement significative puisqu'elle s'observe également dans le catabolisme protidique exogène alors que la règle normale veut que toute augmentation de consommation protéique soit accompagnée par une hausse marquée des déchets puriques.

Il est actuellement impossible de savoir si la chute enregistrée tient à une diminution de la dégradation des composés puriques de l'organisme ou à une entrave de la synthèse purique aux dépens des débris protidiques ; la seconde hypothèse paraît toutefois beaucoup plus vraisemblable, la chute continuant à s'observer lorsque le traitement s'applique aux sujets faisant une consommation importante de protéines.

5. Le traitement par le salicylate, même à dose très élevée provoquant la mort, n'apporte aucun changement à la répartition des déchets puriques ; le coefficient d'oxydation purique reste constant. L'acide salicylique ne modifie donc pas l'oxydation des composés puriques et, pas davantage, n'accélère l'excrétion de l'acide urique.

6. L'excrétion de la créatinine ne subit rigoureusement aucun changement ; une fois de plus, cette substance témoigne sa complète indifférence à l'égard des agents provoquant des modifications plus ou moins profondes dans les autres éléments de la D.A.E.S.

7. La hausse de la D.A.E.S. devant être considérée comme un phénomène toxique, les traits caractéristiques de l'action de l'acide salicylique sont donc : la diminution de production des déchets puriques et la chute marquée du pouvoir uréogénétique.

Atophan.

1. L'administration d'atophan, sans influence à dose faible sur la D.A.E.S., l'élève à dose élevée ; une fois de plus, la hausse porte sur les déchets d'origine protidique, la créatine y comprise.

2. Le traitement par l'atophan n'apporte aucune modification à l'excrétion de la créatinine.

3. L'excrétion totale des déchets d'origine purique n'est pas modifiée par des doses faibles ; des doses relativement élevées la diminuent légèrement. Le fait le plus marqué consiste en une baisse notable du coefficient d'oxydation purique par suite de la hausse de l'ensemble des corps puriques, laquelle atteint parfois près de 50 p. 100, tandis que l'allantoïnurie n'est pas modifiée ou même baisse légèrement. La hausse des corps puriques est très vraisemblablement due à un accroissement marqué de l'excrétion d'acide urique.

4. La propriété essentielle de l'atophan semble donc résider dans une exagération de la vitesse d'excrétion de l'acide urique.

***

En ce qui regarde l'action sur le métabolisme purique et l'excrétion des produits usés de ce métabolisme, action qui est celle sur laquelle on compte essentiellement dans la thérapeutique de la goutte, les deux produits présentent donc des différences très nettes : l'atophan agirait avant tout sur l'excrétion en accélérant celle de l'acide urique tout en ne touchant que fort peu à la production globale des corps puriques et pas à leur oxydation ; l'acide salicylique ne modifierait en rien l'excrétion, mais restreindrait sensiblement la production des déchets puriques.

Toutefois, ces dernières conclusions doivent rester provisoires en ce qui regarde l'atophan, une étude plus étendue étant indispensable pour les asseoir définitivement.

BIBLIOGRAPHIE.

Les références sont classées suivant l'ordre alphabétique des noms d'auteurs. Les numéros placés entre crochets, après chaque référence, reproduisent ceux existant dans le texte et indiquent l'ordre d'apparition du travail dans ce texte.

Abl (R.). — Pharmakologische Beeinflüssung des Harnsäureausscheidung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1913, **74**, 117-163 [327, 338, 340].

Bass (R.). — Ueber Harnsäure Nucleinstoffe im menschlischen Blute. *Ver. des XXX Kongr. für innere Medizin*, 1913, 196 (d'après *Biochem. Zbl.*, **16**, 1/2, N° 176 [63, 72, 82, 268, 296].

Bauch (R.). — Ueber die Einwirkung der 2 Phenylchinolin-4-carbonsäure (atophan) auf den Harnsäurestoffwechsel des gesunden und Gichtkranchen Menschen. *Arch. f. Verdauungskrankheiten*, 1911, **17**, 186-197 [7, 13, 17, 34, 47, 52, 126].

Biberfeld (J.). — Zur Wirkungsweise des Atophans. *Zeit. f. exp. Path. u. Therap.*, 1913, **13**, 301-309 [183, 276, 286, 287].

Bohland (K.). — Ueber den Einfluss des salicylsäuren Natrons auf die Bildung und Ausscheidung des Harnsäure. *Zbl. f. die gesam. Medizin. Inn. Med.*, 1896, **17**, 70-74 [202, 221, 226, 234, 237, 239, 280, 289].

Bollman (J.) and Schlotthauer (C. F.). — Experimental Gout in turkeys. *Am. J. digest. Dis. a. Nutr.*, 1936, **3**, 483-488 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.*, **98**, 252) [86].

Bonnet (R.), Fournel et Terroine (Th.). — Action des substances oxydantes et réductrices sur le métabolisme azoté. II. Les antioxygènes : pyrogallol et hydroquinone. *Arch. internat. Pharmac. et Ther.*, 1938, **59**, 383-398 [353, 355].

Boy (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VI. L'inanition. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, **16**, 1009-1106 [341, 343, 364].

Brandt-Rehberg (P.) und Blem (C.). — Weitere Untersuchungen uber das Harnstoffdepot der Niere. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1932, **230**, 697-704 [376].

Brugsch (T.) und Horsters (H.). — Cholerese und choleretica. Ein Beitrag zur Physiologie der Galle. III. Uber die Choleretische Wirkung von Chinolinderivaten, insbesondere der Atophanreihe., *Zeit. f. ges. exp. Med.*, 1924, **43**, 716-740 [317].

Brugsch (T.) und Schittenhelm (A.). — Der Harnsäuregehalt des Blutes bei purinfreier Kost. *Zeit. f. exp. Path. u. Therap.*, 1907, **4**, 438-550 [79].

Brugsch (T) und Schittenhelm (A.). — Zur Frage der Herkunft der endogene Harnsäure und ihrer Beziehung zur Verdauung, *Zeit. f. exp. Path. u. Therap.*, 1907, **4**, 761-768 [83, 97].

Buchy (M. T.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. I. L'adrénaline. *Arch. Internat. Physiol.*, 1937, **44**, 139-173 [360, 379].

Chopin (G.). — Elimination de l'acide salicylique suivant les divers états des reins, sa transformation dans l'économie ; son action sur les principaux éléments de l'urine, *Bull. de Therap.*, 1889, **116**, 119-125 [187, 198, 203].

Chrometzka (F.). — Die zentrale Stellung der Leber im Purinstoffwchsel und ihre Bedeutung fur die Pathogenese der Gicht, *Klin. Woch.*, 1936, **15**, 1877-1880 [101, 315].

Coste (F.), Grigaut (A.) et Mande (R.). — Recherches sur le taux des purines libres et combinées dans le sang des goutteux. *C. R. Soc. biol.*, 1936, **123**, 1078-1081 [87].

Cushny (A. R.). — A text-book of Pharmacology and Therapeutics. Eight ed. Philadelfia, 1924, p. 453 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.) *J. of pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [58].

Denis (W.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1915, **7**, 255 (d'après Grabfield (G. P.) and Gray (M. G.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1934, **52**, 383-388) [270].

Denis (W.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1915, **7**, 601-602 (d'après Myers (C. V.) and Killian (J. A.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1921, **18**, 213-220) [236].

Denis (W.) and Means (J. H.). — The influence of salicylate on metabolism in man *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1916, **8**, 273-283 [192, 195].

Deutsch (F.). — Ueber die Wirkung des Atophans bei Gesunden und Gichtkranken. *Münch. Med. Woch.*, 1911, **58**, 2652-2656 [1, 8, 18, 43, 50, 56, 129, 297].

Dohrn (M.). — Ueber die Wirkung des Atophans mit einem Beitrag zur Theorie der Gicht. *Zeit. f. Klin. Med.*, 1912, **74**, 445-462 [24, 32, 130].

Dohrn (M.). — Zur Theorie der Atophan Wirkung. *Klin. Woch.*, 1923, **2**, 819-821 [74].

Dresel (K.) und Ullman (H.). — Zur Frage der nervösen Beeinflussung des Purinstoffwechsels. *Zeit. f. d. ges. exp. Med.*, 1921, **24**, 214 [324, 328, 331].

Fauvel (P.). — Mode d'action du salicylate de sodium sur l'excrétion d'acide urique. *C. R. Ac. Sc.*, 1907, **144**, 932-934 [214, 224, 232, 233, 294].

Feulgen (R.). — Zur Kenntnis des Purinstoffwechsels bei der chronischen Gicht mit besonderer Berücksichtigung der Nierentätigkeit und der Wirkung der 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure (atophan). *Inaug. Dissert. Med. Fak. Kiel.*, 1912, [88, 98, 114, 117, 123].

Fine (M. S.) and Chace (A. F.). — The uric acid concentration of the blood as influenced by atophan and radium emanation. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1915, **6**, 299 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.) *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [61, 265].

Fine (M. S.) and Chace (A. F.). — The influence of salicylates upon the uric acid concentration of the blood. *J. of biol. Chem.*, 1915, **21**, 371-375 [235, 244, 265].

Fine (M. S.) and Chace (A. F.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1914, **6**, 214 (d'après Myers (S. V.) and Killian (J. A.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1921, **18**, 213-220) [61].

Folin (O.), Berglund (H.) and Derick (C.). — The uric acid problem. An experimental Study on animals and man, including gouty subjetcs. *J. of biol. Chem.*, 1924, **60**, 361-471 [37, 40, 77, 90, 91, 93, 95, 108, 112, 136, 299].

Folin (O.) and Lyman (H.). — On the influence of Phenylquinolin carbonic acid (atophan) on the uric acid elimination. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1913, **6**, 539 (d'après *Biochem. Zbl.*, **15**, N° 2408) [59, 121, 267].

Frank (E.) und Bauch (B.). — Uber den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. *Berl. Klin. Woch.*, 1911, **48**, 1463-1467 [53, 99, 127, 264].

Frank (E.) und Pietrulla (G.). — Blutharnsäure und Atophan. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1914, **77**, 361-374 [64, 132, 135, 263].

Frank (E.) und Przedborski. — Untersuchungen über die Harnsäurebildung aus Nucleinsäure und Hypoxantin unter dem Einflusse des Atophans. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1912, **68**, 349-370 [51].

Franke (K.). — Ueber die Spezifische choleritische Wirkung des Atophans. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1930, **151**, 219-231 (d'après *Ber. ub. ges. Physiol.*, **57**, 497) [318].

Fromherz (K.). — Zur Kenntnisse der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. *B. Z.*, 1911, **35**, 494-502 [140, 143, 157, 161, 176, 182].

Fürth (O.) und Edel (E.). — On the elimination of uric acid from rats liver by the action of cincophen and the ethylesther of paramethylphenylcinchoninic acid (Tolysine). *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1935, **53**, 105-112 [293, 300].

Gottlieb (E.). — Ueber die Nierenfunktion bei Gichtkranken., *Acta med. Scand.*, 1930, **73**, 224-236 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.*, **57**, 284) [81, 109].

Grabfield (G. P.) and Gray (M. G.). — The effect of denervation of the kidneys on the action of cincophen. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1933, **48**, 275 [158, 168, 175, 335].

Grabfield (G. P.) and Gray (M. G.). — Studies on the denervation of kidney. I. The action of cincophen on the uric acid and allantoine excretion in dogs and its effect on the nitrogen and sulphur excretion. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1934, **50**, 123-130 [158, 168, 175, 335].

Grabfield (G. P.) and Gray (M. G.). — The action of cincophen on the nitrogen metabolism. *J. of. Pharm. and exp. Ther.*, 1934, **50**, 28-31, [144, 150, 158, 175].

Grabfield (G. P.) and Gray (M. G.). — Studies on the denervated kidney. The action of sodium salicylate on the uric acid, allantoine, sodium chloride and total nitrogen excretion in dogs. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1934, **52**, 383-389 [247, 255, 256, 335].

Grabfield (G. P.) and Knapp (E.). — Effect of salicylates on the nitrogen metabolism. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1927, **31**, 215-216 [190, 200, 201].

Grabfield (G. P.) and Knapp (E.). — The effect of salicylates on the nitrogen metabolism with special reference to the effect of

the cation of the salt. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1928, **32**, 341-345 [190, 200, 201, 219, 223].

Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.). — The action of cincophen. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437 [20, 26, 30, 33, 36, 38, 54, 69].

Grabfield (G. P.), Prescott (B.) and Swan (W. K.). — Studies on the denervation of kidney. III. The effect of ergotamine and atropine on the uricosuric effect of cincophen. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1937, **61**, 293-299 [334].

Griesbach (W.) und Costopanagiotis (B. C.). — Zur Frage der Wirkungsweise des Atophans auf den Purinstoffwechsel (2. Atophan und Allantoine). *Z. f. Klin. Med.*, 1933, **125**, 42-51 [5, 46, 292, 303].

Griesbach (W.) und Samson (G.). — Beitrag zur Frage der Wirkungsweise des Atophans auf den Purinstoffwechsel. *B. Z.*, 1919, **94**, 277-292 [27, 29, 65, 70, 290].

Gudzent (F.). — Das Harnsäureproblem in der Medizin. *Z. f. Klin. Med.*, 1923, **99**, 20-38 [111].

Gudzent (F.), Maase (C.) und Zondek (H.). — Untersuchungen zum Harnsäurestoffwechsel beim Menschen. *Z. f. Klin. Med.*, 1918, **86**, 35-63 [67].

Hall (J. W.). — The chemical pathology of gout. *Brit. Med. J.*, 24 septembre S. A. (d'après *Bioch. Zbl.*, **3**, 1904-1905, N° 642) [228].

Harpuder (K.). — Pharmakologische Beeinflüssung des Purinstoffwechsels beim Menschen. I. Einwirkung sympathico-und vagotroper Pharmaca. *Z. f. ges. exp. Med.*, 1924, **42**, 1-14, [323, 326].

Harpuder (K.) und Spitz (L.). — Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. *Klin. Woch.*, 1926, **5**, 706-708 [122, 336].

Haskins (H. D.). — The effect of Atophan and novoatophan on the endogenous uric acid secretion of normal men. *J. of Phar.*, 1913, **5**, 63 (d'après *Biochem. Zbl.*, **16**, 1/2, N° 253) [23].

Heck (W.). — Ueber die Einwirkung der Salicylsäure auf die Harnsäurebildung und Ausscheidung. *Inaug. Dissert. Bonn.*, 1896, [231, 238, 240, 281].

Hensch (E.). — Influenzi dell acido salicylico sull azione amilolitica. *Arch. di Farm. sper.*, 1912, **13**, 307 [372].

Herter (C. A.) and Smith (E. E.). — Observation on the excretion of uric acid in health and disease. *N. Y. med. J.*, 1892, **55**, 617-627 [41, 137, 261].

Kayser (C.) et Establier Y Costa (A.). — L'hyperallantoïnurie et l'existence d'un centre organo-végétatif du métabolisme des purines. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1929, **5**, 370-391 [329].

Koël (E.). — Ueber die Reizwirkung der Nahrung im Purinstoffwechsel. *Z. f. Klin. Med.*, 1922, **95**, 170 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.). — *J. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [55].

Kumagava (M.). — Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz im Organismus. *Arch. f. Path. Anat.*, 1888, **113**, 134-202 [249, 253, 254].

Kürti (L.). — Die Wirkung des Atophans auf die enterotrope Harnsäureausscheidung. *Klin. Woch.*, 1929, **2**, 2239-2241 [319].

Labbe (M.), Violle (P.) et Nepveux (F.). — Goutte et Hyperuricémie. *Presse Médicale*, 1936, **2**, 1201-1203 [107].

Lehman (A. J.) and Hanzlik (P. J.). — Cincophenpoisonning and liver injury. *J. of Pharm.*, 1933, **48**, 281-282 (d'après *Ber. u. d. ges. Physiol.*, **75**, 747) [320].

Lennox (W. G.). — Uric acid retention during fasting. *J. of biol. Chem.*, 1925, **66**, 521 [62, 271].

Lindberg (K.). — Untersuchungen uber die Harnsäureausscheidung durch die Nieren nebst Beobachtungen über Kochsalz und Wasserausfuhr. II. Versuche mit intravenösen chlorcalciumeinspritzungen und mit Atophan. *Finska läkerers handl.*, 1927, **69**, 993-1023 (d'après *Ber. u. d. ges. Physiol.*, **46**, 417) [21, 68].

Loewenhardt (F. E. R.). — Besteht bei der Gicht eine Partialfunktionsstörung der Niere für die Harnsäureausscheidung ? *Klin. Woch.*, 1922, **47**, 2319-2321 [103].

Lublin (A.). — Vergleichende Untersuchungen über den Wirkungsgraad des Atophans und der Salicylsäure auf die Harnsäureausscheidung bei der Gicht. (Ein Beitrag zur Frage nach dem Anteil der Nierenfunktion an der Entstehung des Gichtanfalls. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1930, **155**, 331-353 (d'après *Ber. u. d. ges. Physiol.*, **61**, 119) [261].

Lucke (H.). — Die Rolle der Harnsäure bei der Gicht. *Deut. Med. Woch.*, 1934, **2**, 1738-1786 [80, 105].

Magnus-Levy (A.). — Ueber Gicht. *Z. f. Klin. Med.*, 1899, **36**, 353-416 [241].

Mc Lester (J. S.). — Studies on uric acid of blood and urin, with special reference to the influence of Atophan. *Arch. inter. Med.*, 1913, **12**. 739 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [60].

Mendel (D.). — Zur Wirkungsweise der Phenylchinolincarbonsäure. *Dtch. Med. Woch.*, 1922, **48**, 1441-1442 [73].

Mezincesco (M. D.). — Travail musculaire et métabolisme de l'azote. *Arch. inter. Physiol.*, 1937, **45**, 84-115 [284].

Michaelis (E.). — Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels. Uber den Harnsäurestich. *Z. f. exp. Path. u. Ther.*, 1913, **14**, 255 [322].

Moraczewski (W. V.), Grzycki (S.), Jankorski (H.) und Sliwinski (R.). — Blutharnsäure und Uratausscheidung unter den Einfluss von Ammoniumcarbonat und Atophan bei verschiedener Nahrung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1934, **174**, 575-588 [4, 39, 42, 333].

Mourot (G.). — Les termes ultimes du métabolisme purique chez les Mammifères. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, **207**, 407 [314].

Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VII. L'évolution du métabolisme azoté endogène spécifique au cours du jeûne protéique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1741-1789 [351, 375, 377].

Myers (C. V.) and Killian (J. A.). — Studies on the influence of Phenylcinchoninic acid and the ethylester of paramethylphenylcinchoninic acid on renal excretion. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1921, **18**, 213-220 [57, 84, 266, 277].

Nagashima (K.). — Ueber die pharmakologische Beeinflüssung der Harnsäure und Allantoineausscheidung. *Acta Scholae med ;*

Univ. imp. Kioto, 1921, **4**, 257-266 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.,* **15**, 542) [153, 166, 172].

Nicolaïer (A.) und Dohrn (M.). — Ueber die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. *Arch. f. Klin. Med.,* 1908, **93**, 331-335 [2, 16, 35, 48, 75, 142, 165, 177, 217, 259, 278, 279, 283, 307, 352].

Oka (H.). — Ueber den Mecanismus auf die Harnsäureausscheidende Wirkung des Atophans. *Mitt. med. ges. Tokio,* 1934, **48**, 769-788 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.,* **84**, 155) [154, 167, 173, 184, 269, 273, 274].

Oppenheimer (C.). — Die Fermente und ihre Wirkungen, 5e Auflage p. 75 [370].

Pfeiffer (E.). — Die Natur und Behandlung der Gicht, *Verhandl. d. Congr. f. in. Med.,* 1889, 166-208 [204, 218, 243].

Pohl (J.). — Ueber den Purinstoffwechsel nach Giften. *B. Z.,* 1917, **78**, 200-223 [180, 258, 325].

Quicq (A. J.). — The relationship between chemical structure and physiological response, I. The conjugation of substitued benzoic acids. *J. of biol. Chem.,* 1932, **96**, 83-101 [367].

Quicq (A. J.). — The relationship between chemical structure and physiological response. III. Factors influencing the extraction of uric acid., *J. of biol. Chem.,* 1932, **98**, 157-169 [260].

Quicq (A. J.). — The relationship between chemical structure and physiological response. IV. Conjugation of salicylic acid with glycine and its action on uric acid excretion. *J. of biol. Chem.,* 1933, **101**, 475-485 [188, 215, 216].

Radwin (L. S.) and Lederer (M.). — Effect of cincophen on the albinic rat. *Arch. of Path.,* 1933, **15**, 490-497 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.,* **74**, 375) [321].

Retzlaff (K.). — Die Atophanwirkung beim Gesunden und beim Gichtiker. *Z. f. exp. Path. u. Ther.,* 1912, **12**, 307-316 [3, 9, 22, 44, 49, 55 *bis,* 66, 113, 115, 116, 124, 133, 134, 285, 288].

Ri (P. H.). — Ueber den Mecanismus der Harnsäureausscheidendenwirkung des Atophanpräparates. II. Uber den Einfluss der vegetativen Nerven auf die Wirkung des Atophansprëparates hinsichtlich der Harnsäureconcentrazionssteigerung im Pfortader -und lebervenenblut. *Fol. pharmak. Jap.,* 1931, **13**. (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.,* **65**, 311-312) [301].

Rockwood (E. W.). — The influence of the isomers of salicylic acid on the metabolism. *Am. J. Physiol.,* 1909, **25**, 34-42 [210, 230].

Rockwood (E. W.) and van Epps (C.). — The influence of some medicinal agents on the elimination of uric acid and creatinin. *Am. J. Physiol.,* 1907, **19**, 97-107 [189, 210 *bis,* 225, 230 *bis,* 332].

Rosenberg (H.). — Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels. I. Das Purindepot der Leber und seine Beziehung zur Harnsäureauscheidung. *Z. f. exp. Path. u. Ther.,* 1913, **14**, 245-254 [310].

Sailer and Farr. — Studies in the natural and artificial inhibition of peptic digestion. *Am. J. of Med. Sc.,* 1907, **133**, 113 [371].

Salome (E. G.). — Ueber den Einfluss des salicylsäuren Natrons auf die Stickstoff-und Harnsäureausscheidung beim Menschen. *Med. Jahrb.,* 1885, **394**, 463-471 [194, 196, 197, 205, 213, 222].

Schittenhelm (A.) und Ullmann (R.). — Ueber den Nucleinstoffwechsel unter Einflusse des Atophans. *Z. f. exp. Path. u. Ther.*, 1912-13, **12**, 360-377 [12, 128, 141, 178, 313].

Schreiber und Waldvogel. — Beitrage zur Kenntniss der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1899, **42**, 69-82 [207, 229].

Schreiber und Zaudy. — Zur Wirkung der Salicylpräparate, insbesondere auf die Harnsäure und die Leucocyten. *Arch. f. Klin. Med.*, 1899, **62**, 242-254 [242, 245, 246, 282].

Schreuder (J. S.). — Ueber den Einfluss der Salicylverbindungen auf die Zusammensetzung des Harns. *Inaug. Dissert. Utrecht*, (d'après *Jahrb. u. d. Fort. d. Thierchem.*, 1889, **18**, 146-148) [186, 199].

Schrire (I.). — Acromegaly and creatine-creatinine metabolism. *Quart. J. med.*, 1937, **6**, 17-33 [359].

Schroeder (H. O.). — On the action of various uric acid elimination upon *a*) experimental uric acid storage in the kidney *b*) upon the endogenous uric acid, allantoine, and total nitrogen excretion. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1932, **45**, 273 [159, 162, 330].

See. — *Bull. Ac. Med.*, 1877, **6**, 689 (d'après Grabfield (G. P.) and Gray (M. G.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1934, **52**, 383-388) [212]

Seel (H.) und Creuzberg (G.). — Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflüssung des Purinhaushaltes durch Arzneimittel. *Z. f. d. ges. exp. Med.*, 1931-1932, **80**, 806-818 [125, 131, 151, 160, 170].

Seghini (C.). — La creatinuria in rapporto alla funzione endocrina delle ghiandole sessuali. *Pathologica*, 1937, **29**, N° 344 [358].

Severin (J.). — Beiträge zur Physiologie des menschlichen Nucleinstoffwechsels nebst Bemerkungen zur Stoffwechselpathologie des Gicht. *Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 1926, **115**, 205-220 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol*, **39**, 54 [100, 104]

Skiorczewski (W.). — Warum vergrössert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure ? *Z. f. exp. Path. u. Ther.*, 1912, **11**, 501-507 [11, 14, 311, 312].

Skiorczewski (W.) und Sohn (J.). — Ueber einige in Atophanharne subtretende characteristische reaktionen. *Wien. Klin. Woch.*, 1911, **23**, 1700 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.), — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [28, 45].

Smith (C. A.) and Hawk (P. B.). — Action of Atophan and Novatophan in Gout. *Arch. int. Med.*, 1915, **15**, 181 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (J. H.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [119].

Starkenstein (E.). — Ueber die Beeinflüssung des Purinsstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure. *Arch. f. exp. Path.*, 1911, **65**, 117-196 [10, 19, 146, 148, 151, 163, 164, 171, 174, 304, 306, 309].

Starkenstein (E.). — Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des Purinhaushaltes. Die Beeinflüssung des Purinhaushaltes durch Atophan, Calciumsalze und Radiumemanation. *B. Z.*, 1920, **106**, 139-168 [179, 181, 295, 308].

Stransky (E.). — Untersuchungen über Physiologie und Pharmakologie des Purinhaushaltes. V. Uber die Allantoineausscheidung

von Kaninchen unter verschiedenen Verhältnissen und unter dem Einflusse von Giften. *B. Z.*, 1922, **133**, 434-445 [155, 257].

Takahashi (F.). — Ueber den Einfluss von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure auf den Stickstoff-stoffwechsel bei Kaninchen und Hündin. I et II. *Mitt. med. ges. Chila.*, 1937, **15**, 57-59 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.*, **103**, 664) [139, 145, 147, 149, 156].

Talbot (J. H.) and Sherman (J. M.). — Urate distribution in blood *J. of biol. Chem.*, 1936, **115**, 361-376 (d'après Terroine (E. F.) *Physiologie*, 1938, Fasc. 4) [85].

Terroine (E. F.). — Métabolisme des substances nucléiniques et pathogénie de la goutte. *Biologie Médicale*, sept. 1910 [76].

Terroine (E. F.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. VIII. Les règles fondamentales de l'étude du catabolisme azoté. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 665-686 [342, 345].

Terroine (E. F.). — Créatine et créatinine. *Physiologie*, 1938, 1re Année, Fasc. 5 [366].

Terroine (E. F.), de la Bernardie (A. M.) et Lelu (P.). — Le métabolisme de la créatinine et de la créatine en fonction de la grandeur de la thermogénèse. *Arch. Internat. Physiol.*, 1937, **45**, 247-272 [365].

Terroine (E. F.) et Bonnet (R.). — Les agents régulateurs du métabolisme azoté. II. La thyroxine. *Arch. internat. Physiol.*, 1937, **44**, 265-312 [337, 361, 380].

Terroine (E. F.), Bonnet (R.), Danmanville (P.) et Mourot (G.). — Contribution à la connaissance de la Physiologie de la créatinine et de la créatine. II. L'excrétion de la créatinine et de la créatine au cours d'intoxications (acide benzoïque, phlorhizoside, phosphore) provoquant une augmentation de la dépense azotée endogène. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, **14**, 47-67 [363].

Terroine (E. F.) et Boy (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. V. Le métabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 1163-1220 [344].

Terroine (E. F.) et Boy (G.). — La pharmacodynamie du métabolisme azoté. I. La phlorhizine. *Arch. Int. Pharmac. et Ther.*, 1937, **55**, 76-103 [357, 362, 381]

Terroine (E. F.) et Boy (G.). — La pharmacologie du métabolisme azoté. II. L'acide benzoïque. *Arch. int. Pharmac. et Ther.*, 1939, **43**, Fac. 2 [368, 369, 378].

Terroine (E. F.) et Champagne (M.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. IV. Influence de la prédominance des générateurs d'acides sur la dépense azotée endogène spécifique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 235-261 [356].

Terroine (E. F.), Champagne (M.) et Mourot (G.). — La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification physiologique. III. La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 203-234 [348, 373].

Terroine (E. F.) et Firdman (J.). — L'allure du rejet des diverses substances excrémentitielles dans le catabolisme protéique exogène. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 259-291 [374, 382].

Terroine (E. F.), Giaja (A.) et Bayle (L.). — Formation de la créatine et des corps puriques au cours de la dégradation des matières protéiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 900-915 [346].

Terroine (E. F.) et Mourot (G.). — Le métabolisme purique endogène. *Ann. Sc. nat. Zool.*, 1934, 10e série, **17**, 407-424 [347].

Terroine (E. F.) et Nataf (B.). — Les agents exécutants du métabolisme azoté. I. Le système réticulo-endothélial. *Ann. Physiol. et physico-chim. biol.*, 1938, **14**, 145-181 [354].

Terroine (E. F.) et Sorg-Matter (H.). — Loi quantitative de la dépense azotée minima des Homéothermes ; validité interspécifique. *Arch. internat. Physiol.*, 1927, **29**, 121-132 [349].

Testoni (P.). — Influenza degli acidi mentolglycuronico e salicylurico sulla secrezione biliare. *Arch. internat. Pharmac.*, 1934, **49**, 111-114 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.*, **84**, 668) [316].

Ullman (H.). — Ueber die Wirkung der Phenylchinolincarbonsäure (Atophan). *Z. f. d. ges. exp. Med.*, 1923, **32**, 319-347 [339].

Ulrici (H.). — Ueber Pharmakologische Beeinflüssung der Harnsäureausscheidung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* 1901, **46**, 321-337 [191, 193, 206, 220, 227].

Umber (F.) und Retzlaff (K.). — Zur Harnsäureretention bei der Gicht. *Verhandl. d. Congr. f. inn. Med.*, 1910, **5**, 436-440 [78, 89, 92, 94, 106, 110].

Virchov (C.). — Ueber die Einwirkung des benzoësäuren und des salicylsäuren Natrons auf den Eiweissumsatz im Körper *Z. f. physiol. chem.*, 1892, **6**, 78-93 [250].

Weintraud (W.). — Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) nebst Bemerkungen uber die diätetische Therapie der Krankheit. *Therap. d. Gegenw.*, 1911, **13**, 97-105 [96, 102, 118, 262, 383].

Weintraud (W.). — Zur Wirkung des 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan) bei der Gicht. *Verhandl. d. Congr. f. inn. Med.*, 1911, **28**, 482-486 [15, 25, 31, 96, 102, 118, 138, 262, 272, 383].

Wiechowski (W.). — Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des Purinhaushaltes der Säugetiere. *Fortsch. d. Med.*, 1912, **30**, 945 (d'après Grabfield (G. P.) and Pratt (G. H.). — *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1931, **42**, 407-437) [298].

Wolf (A.). — Zur Wirkungsweise des Atophans. *B. Z.*, 1925, **165**, 342-351 [6, 71, 291, 302].

Wolfsohn (S.). — Ueber die Wirkung der Salicylsäure und des salicylsäuren Natrons auf den Stoffwechsel. *Inaug. Dissert. Koenigsberg*, 1876 [248, 251, 252].

Yamaguchi (I.). — Investigation into the diuretic action of salicylates upon uric acid and the solubility of uric acid. *Keijo J. med.*, 1931, **2**, 543-550 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.*, **68**, 582) [305].

Yamaguchi (I.). — On the mechanism of the diuretic action of Atophan compounds upon uric acid. *J. of. orient. Med.*, 1931, **15**, 8-9 (d'après *Ber. ub. d. ges. Physiol.*, **63**, 827) [169, 185, 275].

Zeller (H.). — Einfluss von Fett und Kohlehydrate bei Eiweisshunger auf die Stickstoffausscheidung. *Arch f. Physiol.*, 1914, 214-236 [350].

Zulzer (G.). — Ueber die Diagnose der Gicht durch Atophan. *Berl. Klin. Woch.*, 1911, **48**, 2101-2102 [120].

TABLE DES MATIÈRES.

Pages.

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE.

Exposé historique et critique..... 9

CHAPITRE PREMIER. — Les faits..... 11

Section I. — Atophan..... 12

A. Action de l'atophan sur l'homme sain..... 12
1° Analyse de l'urine..... 12
2° Analyse du sang..... 16

B. Etude succinte de la goutte : ses symptômes et ses causes 18
1° Les principaux symptômes de la goutte..... 18
2° Les causes de la goutte..... 20
a) La goutte est un trouble métabolique.... 20
b) La goutte est un trouble rénal..... 20
c) La goutte est un trouble tissulaire..... 21

C. Action de l'atophan sur le goutteux..... 21
1° Analyse de l'urine 21
2° Analyse du sang..... 22

D. Action de l'atophan sur l'animal..... 23
1° Analyse de l'urine 23
2° Analyse du sang 25

Section II. — Acide salicylique..... 26

A. Action de l'acide salicylique sur l'homme sain..... 26
1° Analyse de l'urine 26
2° Analyse du sang..... 28

B. Action de l'acide salicylique sur le goutteux..... 29

C. Action de l'acide salicylique sur l'animal..... 29

CHAPITRE II. — **Les doctrines**..... 31

A. L'action primaire de l'atophan et de l'acide salicylique consiste à favoriser l'élimination d'acide urique.... 31

B. L'action primaire de l'atophan et de l'acide salicylique consiste à accroître la production d'acide urique.... 34
1° Destruction accrue de substances nucléiniques.. 34
2° Mobilisation de dépôts d'acide urique..... 35
3° Modification des processus d'oxydation générateurs d'acide urique 37

C. Rôle du système nerveux..... 40

D. Rôle de divers facteurs..... 42

DEUXIÈME PARTIE.

Recherches personnelles..... 45

CHAPITRE PREMIER. — **Objet du travail**..... 47

A. Critique d'ensemble des précédentes recherches..... 47

B. Raisons qui imposent la reprise des recherches..... 48
1° Utiliser l'animal et non l'homme pour l'expérimentation 48
2° Utiliser le régime alimentaire convenable..... 49

CHAPITRE II. **Technique**..... 54

A. Signification et caractères de la dépense azotée endogène spécifique 54
1° La dépense azotée endogène spécifique traduit le besoin réel en azote de l'organisme..... 54
2° Conditions indispensables à remplir pour atteindre le niveau minimum de la D.A.E.S..... 55
3° Valeur de la D.A.E.S. et loi la régissant..... 55
4° L'utilisation du niveau de la D.A.E.S. donne seule des résultats fructueux..... 55
5° Participation des trois types essentiels du catabolisme dans la D.A.E.S..... 56
6° La répartition des excreta à l'intérieur de chaque type de catabolisme..... 56
a) Le coefficient d'oxydation protidique... 56
b) Le coefficient d'ammoniurie..... 57
c) Le coefficient d'oxydation purique.... 57

B. Réalisation pratique du niveau minimum de la D.A.E.S. 58
1° Conditions alimentaires 58
2° Composition de la ration..... 59

C. Choix de l'animal et mode de vie..... 59

D. Marche générale des expériences 60
1° Phase de préparation de l'animal 60
2° Expérience proprement dite 60
a) Durée et périodes 60
b) Récoltes ; administration du médicament 60

E. Méthodes de dosage 61

CHAPITRE III. — **Résultats expérimentaux** 62

CHAPITRE IV. — **Discussion des résultats** 67

Section I. - Acide salicylique 67

A. Volume urinaire 67

B. Grandeur de la dépense azotée endogène spécifique 67
1° Augmentation de la D.A.E.S. 67
2° Signification de l'augmentation de la D.A.E.S. .. 70

C. Le métabolisme protidique 71
1° Grandeur ; part dans la dépense totale 71
2° Créatine 72
3° Caractères : répartition des excreta 73
a) Le coefficient d'oxydation protidique ; sa diminution et ses causes 73
Hausse de l'aminoacidurie 73
Hausse de l'ammoniurie 76
b) Valeurs comparées du coefficient d'oxydation protidique dans la D.A.E.S. et le catabolisme exogène 77
4° L'azote indéterminé 77

D. Le métabolisme purique 78
1° Grandeur 78
2° Caractères : répartition des excreta 80

E. La créatinine 80

Section II. Atophan 81

A. Volume urinaire 81

B. Grandeur de la D.A.E.S. 81

C. Métabolisme protidique 81

D. Métabolisme purique 83

E. Créatine 84

CONCLUSIONS 85

BIBLIOGRAPHIE 89

Vu, Strasbourg, le 13 Mai 1941

Le Président du Jury,
P. CORDIER.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 14 Mai 1941.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 15 Mai 1941

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
A. DANJON.

IMPRIMERIE M. DECLUME
LONS-LE-SAUNIER

Imprimé en France.